

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jakavi 5 mg Tabletten

Jakavi 10 mg Tabletten

Jakavi 15 mg Tabletten

Jakavi 20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jakavi 5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 71,45 mg Lactose-Monohydrat.

Jakavi 10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 142,90 mg Lactose-Monohydrat.

Jakavi 15 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 15 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 214,35 mg Lactose-Monohydrat.

Jakavi 20 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 20 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 285,80 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Jakavi 5 mg Tabletten

Runde gewölbte, weiße bis fast weiße Tabletten mit einem Durchmesser von ca. 7,5 mm. Auf der einen Seite ist „NVR“ und auf der anderen Seite „L5“ eingraviert.

Jakavi 10 mg Tabletten

Runde gewölbte, weiße bis fast weiße Tabletten mit einem Durchmesser von ca. 9,3 mm. Auf der einen Seite ist „NVR“ und auf der anderen Seite „L10“ eingraviert.

Jakavi 15 mg Tabletten

Ovale gewölbte, weiße bis fast weiße Tabletten mit einer Größe von ca. 15,0 x 7,0 mm. Auf der einen Seite ist „NVR“ und auf der anderen Seite „L15“ eingraviert.

Jakavi 20 mg Tabletten

Längliche gewölbte, weiße bis fast weiße Tabletten mit einer Größe von ca. 16,5 x 7,4 mm. Auf der einen Seite ist „NVR“ und auf der anderen Seite „L20“ eingraviert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Myelofibrose (MF)

Jakavi wird angewendet für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polyzythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose.

Polyzythaemia vera (PV)

Jakavi wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen mit Polyzythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind.

Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)

Akute GvHD

Jakavi wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen und von Kindern und Jugendlichen im Alter von 28 Tagen und älter mit akuter Graft-versus-Host-Erkrankung, die unzureichend auf Kortikosteroide oder andere systemische Therapien ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

Chronische GvHD

Jakavi wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen und von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten und älter mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung, die unzureichend auf Kortikosteroide oder andere systemische Therapien ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung mit Jakavi sollte nur durch einen Arzt, der Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs hat, eingeleitet werden.

Vor Beginn der Therapie mit Jakavi muss ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, durchgeführt werden.

Ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, sollte alle 2 bis 4 Wochen durchgeführt werden, bis die Dosisinstellung beendet ist, und anschließend jeweils dann, wenn klinisch erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Anfangsdosis

Myelofibrose (MF)

Die empfohlene Anfangsdosis von Jakavi bei MF ist abhängig von der Thrombozytenzahl (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1 Anfangsdosis bei Myelofibrose

Thrombozytenzahl	Anfangsdosis
Mehr als $200 \times 10^9/l$	20 mg zweimal täglich
100 bis $200 \times 10^9/l$	15 mg zweimal täglich
75 bis weniger als $100 \times 10^9/l$	10 mg zweimal täglich
50 bis weniger als $75 \times 10^9/l$	5 mg zweimal täglich

Polycythaemia vera (PV)

Die empfohlene Anfangsdosis von Jakavi bei PV beträgt 10 mg zweimal täglich.

Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)

Die empfohlene Anfangsdosis von Jakavi bei akuter oder chronischer GvHD ist abhängig vom Alter (siehe Tabellen 2 und 3):

Tabelle 2 Anfangsdosen bei akuter Graft-versus-Host-Erkrankung

Altersgruppe	Anfangsdosis
12 Jahre und älter	10 mg zweimal täglich
6 Jahre bis unter 12 Jahre	5 mg zweimal täglich
28 Tage bis unter 6 Jahre	8 mg/m ² zweimal täglich

Tabelle 3 Anfangsdosen bei chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung

Altersgruppe	Anfangsdosis
12 Jahre und älter	10 mg zweimal täglich
6 Jahre bis unter 12 Jahre	5 mg zweimal täglich
6 Monate bis unter 6 Jahre	8 mg/m ² zweimal täglich

Die Anfangsdosen bei GvHD können entweder als Tabletten für Patienten, die Tabletten im Ganzen schlucken können, oder als Lösung zum Einnehmen verabreicht werden.

Jakavi kann zusätzlich zu Kortikosteroiden und/oder Calcineurin-Inhibitoren (CNI) eingesetzt werden.

Dosisanpassungen

Dosisanpassungen sollten nach Wirksamkeit und Sicherheit erfolgen.

Myelofibrose und Polycythaemia vera

Bei unzureichender Wirksamkeit und ausreichenden Blutzellzahlen kann die Dosis um maximal 5 mg zweimal täglich, bis zur maximalen Dosis von 25 mg zweimal täglich, erhöht werden.

Die Anfangsdosis sollte innerhalb der ersten vier Behandlungswochen nicht erhöht werden und danach höchstens in 2-wöchigen Intervallen.

Bei einer Thrombozytenzahl von weniger als $50 \times 10^9/l$ oder einer absoluten Neutrophilenzahl von weniger als $0,5 \times 10^9/l$ sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei PV sollte die Behandlung auch unterbrochen werden, wenn der Hämoglobinwert unter 8 g/dl liegt. Nach Anstieg der Blutzellzahlen über diese Werte kann die Dosierung mit 5 mg zweimal täglich fortgesetzt und unter sorgfältiger Überwachung des Blutbildes, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, schrittweise erhöht werden.

Wenn die Thrombozytenzahl während der Behandlung wie in Tabelle 4 beschrieben abfällt, sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden, um eine Unterbrechung der Dosierung aufgrund einer Thrombozytopenie zu vermeiden.

Tabelle 4 Dosierungsempfehlungen für MF-Patienten mit Thrombozytopenie

	Dosis zum Zeitpunkt des Thrombozytenabfalls				
	25 mg zweimal täglich	20 mg zweimal täglich	15 mg zweimal täglich	10 mg zweimal täglich	5 mg zweimal täglich
Thrombozytenzahl	Neue Dosis				
100 bis < 125 x 10 ⁹ /l	20 mg zweimal täglich	15 mg zweimal täglich	Keine Änderung	Keine Änderung	Keine Änderung
75 bis < 100 x 10 ⁹ /l	10 mg zweimal täglich	10 mg zweimal täglich	10 mg zweimal täglich	Keine Änderung	Keine Änderung
50 bis < 75 x 10 ⁹ /l	5 mg zweimal täglich	5 mg zweimal täglich	5 mg zweimal täglich	5 mg zweimal täglich	Keine Änderung
Weniger als 50 x 10 ⁹ /l	Pausieren	Pausieren	Pausieren	Pausieren	Pausieren

Bei PV sollte eine Dosisreduktion auch in Erwägung gezogen werden, wenn der Hämoglobinwert unter 12 g/dl sinkt; eine Dosisreduktion wird bei einem Absinken des Hämoglobinwerts unter 10 g/dl empfohlen.

Graft-versus-Host-Erkrankung

Bei GvHD-Patienten mit Thrombozytopenie, Neutropenie oder erhöhten Gesamtbilirubinwerten nach unterstützender Standardtherapie einschließlich Wachstumsfaktoren, antiinfektiven Therapien und Transfusionen können Dosisreduktionen und vorübergehende Behandlungsunterbrechungen erforderlich sein. Es wird eine Reduktion um eine Dosisstufe empfohlen (10 mg zweimal täglich auf 5 mg zweimal täglich oder 5 mg zweimal täglich auf 5 mg einmal täglich). Bei Patienten, die Jakavi in einer Dosis von 5 mg einmal täglich nicht vertragen, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Tabelle 5 enthält detaillierte Dosierungsempfehlungen.

Tabelle 5 Dosierungsempfehlungen während der Behandlung mit Ruxolitinib für GvHD-Patienten mit Thrombozytopenie, Neutropenie oder erhöhten Gesamtbilirubinwerten

Laborparameter	Dosierungsempfehlung
Thrombozytenzahl < 20 x 10 ⁹ /l	Jakavi um eine Dosisstufe reduzieren. Bei Anstieg der Thrombozytenzahl auf ≥ 20 x 10 ⁹ /l innerhalb von sieben Tagen kann die Dosis auf die Anfangsdosis heraufgesetzt werden, anderenfalls reduzierte Dosis beibehalten.
Thrombozytenzahl < 15 x 10 ⁹ /l	Jakavi pausieren bis Thrombozytenzahl ≥ 20 x 10 ⁹ /l, anschließend Behandlung mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis wieder aufnehmen.
Absolute Neutrophilenzahl (ANZ) ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l bis < 0,75 x 10 ⁹ /l	Jakavi um eine Dosisstufe reduzieren. Bei ANZ > 1,0 x 10 ⁹ /l Behandlung mit Anfangsdosis wieder aufnehmen.
Absolute Neutrophilenzahl < 0,5 x 10 ⁹ /l	Jakavi pausieren bis ANZ > 0,5 x 10 ⁹ /l, anschließend Behandlung mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis wieder aufnehmen. Bei ANZ > 1,0 x 10 ⁹ /l kann die Gabe der Anfangsdosis wieder aufgenommen werden.
Erhöhtes Gesamtbilirubin, nicht verursacht durch GvHD (keine GvHD der Leber)	> 3,0 bis 5,0 x ULN (<i>upper limit of normal</i> , Oberer Normwert für das Labor): Jakavi mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis fortsetzen bis ≤ 3,0 x ULN. > 5,0 bis 10,0 x ULN: Jakavi bis zu 14 Tage lang pausieren bis Gesamtbilirubin ≤ 3,0 x ULN. Bei Gesamtbilirubin ≤ 3,0 x ULN kann die Gabe mit der aktuellen Dosierung wieder aufgenommen werden. Falls der Wert nach 14 Tagen nicht ≤ 3,0 x ULN beträgt, Behandlung mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis wieder aufnehmen. > 10,0 x ULN: Jakavi pausieren bis Gesamtbilirubin ≤ 3,0 x ULN, anschließend Behandlung mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis wieder aufnehmen.
Erhöhtes Gesamtbilirubin, verursacht durch GvHD (GvHD der Leber)	> 3,0 x ULN: Jakavi mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis fortsetzen bis Gesamtbilirubin ≤ 3,0 x ULN.

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren oder dualen CYP2C9/3A4-Inhibitoren

Wenn Ruxolitinib zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder dualen Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen (z. B. Fluconazol) verabreicht wird, sollte die Einzeldosis von Ruxolitinib, die zweimal täglich verabreicht wird, um etwa 50% verringert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib mit Fluconazol-Dosen von mehr als 200 mg täglich sollte vermieden werden.

Besondere Patientenpopulationen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung ist keine spezifische Dosisanpassung notwendig.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) sollte die auf der Thrombozytenzahl basierende empfohlene Anfangsdosis für MF-, PV- und GvHD-Patienten, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden. Patienten sollten während der Behandlung mit Ruxolitinib in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Bestimmung der besten Dosierungsmöglichkeiten bei Hämodialyse-Patienten mit Nierenkrankungen im Endstadium (ESRD) liegen begrenzte Daten vor. Auf den verfügbaren Daten basierende pharmakokinetische/pharmakodynamische Simulationen zu dieser Population weisen darauf hin, dass bei MF-Hämodialyse-Patienten mit ESRD nur am Tag der Dialyse eine Einzeldosis

von 15 bis 20 mg oder zwei Dosen mit jeweils 10 mg im Abstand von 12 Stunden nach Beendigung der Dialyse gegeben werden sollten. Eine Einzeldosis von 15 mg wird bei MF-Patienten mit einer Thrombozytenzahl zwischen $100 \times 10^9/l$ und $200 \times 10^9/l$ empfohlen. Eine Einzeldosis von 20 mg oder die Gabe von zwei Dosen mit jeweils 10 mg im Abstand von 12 Stunden wird bei MF-Patienten mit einer Thrombozytenzahl $> 200 \times 10^9/l$ empfohlen. Diese Dosen (Einzelgabe oder Gabe von zwei Dosen mit jeweils 10 mg im Abstand von 12 Stunden) sollten nur an Dialysetagen nach der Dialysesitzung gegeben werden.

Als Anfangsdosis wird bei PV für Hämodialyse-Patienten mit ESRD eine Einzeldosis von 10 mg oder zwei Dosen mit jeweils 5 mg im Abstand von 12 Stunden empfohlen; diese Dosen sollten nach der Dialysesitzung und nur an Dialysetagen gegeben werden. Diese Dosierungsempfehlungen basieren auf Simulationen und jede Dosismodifikation bei ESRD hat unter nachfolgender sorgfältiger Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit bei den einzelnen Patienten zu erfolgen. Es liegen keine Daten für die Dosierung von Patienten vor, die sich einer Peritonealdialyse oder einer kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration unterziehen (siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen keine Daten für GvHD-Patienten mit ESRD vor.

Leberfunktionsstörung

Bei MF-Patienten mit jeglicher Leberfunktionsstörung sollte die auf der Thrombozytenzahl basierende empfohlene Anfangsdosis, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden. Nachfolgende Dosen sollten anhand einer sorgfältigen Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit angepasst werden. Die empfohlene Anfangsdosis für PV-Patienten beträgt 5 mg zweimal täglich. Die Ruxolitinib-Dosis kann angepasst werden, um das Risiko einer Zytopenie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung ohne Bezug zur GvHD sollte die Anfangsdosis von Ruxolitinib um 50% verringert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit GvHD-bedingter Leberfunktionsstörung und einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf $> 3 \times ULN$ sollte das Blutbild häufiger hinsichtlich einer Toxizität überwacht werden und es wird eine Dosisreduktion um eine Dosisstufe empfohlen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten werden keine zusätzlichen Dosisanpassungen empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jakavi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren mit MF und PV ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Beenden der Behandlung

Die Behandlung der MF und PV sollte fortgesetzt werden, solange die Nutzen-Risiko-Bewertung positiv ausfällt. Dennoch sollte die Behandlung nach 6 Monaten beendet werden, falls es zu keiner Reduktion der Milzgröße oder Verbesserung der Symptome seit dem Beginn der Therapie gekommen ist.

Für Patienten, die eine gewisse Verbesserung der klinischen Symptomatik zeigen, wird empfohlen, die Therapie mit Ruxolitinib zu beenden, wenn sie eine Vergrößerung der Milzlänge von 40% im Vergleich zur Ausgangsgröße (entspricht ungefähr einer 25%igen Zunahme des Milzvolumens) erleiden und nicht länger eine spürbare Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome festzustellen ist.

Bei GvHD kann bei Patienten mit Ansprechen und nach Absetzen von Kortikosteroiden ein Ausschleichen von Jakavi in Erwägung gezogen werden. Es wird eine Dosisreduktion von Jakavi um 50% alle zwei Monate empfohlen. Bei erneuten Anzeichen oder Symptomen der GvHD während oder nach dem Ausschleichen von Jakavi sollte eine erneute Aufdosierung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Art der Anwendung

Jakavi wird oral mit oder ohne Nahrung eingenommen.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, soll der Patient nicht die doppelte Dosis einnehmen, sondern die nächste regulär verschriebene Dosis einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Die Behandlung mit Jakavi kann hämatologische Nebenwirkungen, einschließlich Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie, verursachen. Vor Einleitung der Therapie mit Jakavi muss eine Bestimmung des großen Blutbildes, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, durchgeführt werden. Die Behandlung sollte bei MF-Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als $50 \times 10^9/l$ oder einer absoluten Neutrophilenzahl von weniger als $0,5 \times 10^9/l$ unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei MF-Patienten mit niedriger Thrombozytenzahl ($< 200 \times 10^9/l$) zu Beginn der Therapie wurde eine höhere Wahrscheinlichkeit beobachtet, dass sich im Laufe der Behandlung eine Thrombozytopenie entwickelt.

Eine Thrombozytopenie ist im Allgemeinen reversibel und wird generell durch eine Reduzierung der Dosis oder ein vorübergehendes Absetzen von Jakavi gehandhabt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Allerdings können Thrombozytentransfusionen, falls klinisch angezeigt, erforderlich sein.

Patienten, die eine Anämie entwickeln, benötigen gegebenenfalls Bluttransfusionen. Bei Patienten, die eine Anämie entwickeln, kann auch die Erwägung einer Dosisanpassung oder Behandlungsunterbrechung erforderlich sein.

Patienten mit einem Hämoglobin-Wert unter 10,0 g/dl zu Beginn der Behandlung haben im Vergleich zu Patienten mit einem höheren Hämoglobin-Ausgangswert ein höheres Risiko, einen Hämoglobin-Wert unter 8,0 g/dl während der Behandlung zu entwickeln (79,3% gegenüber 30,1%). Für Patienten mit einem Hämoglobin-Ausgangswert unter 10,0 g/dl wird eine häufigere Überwachung der hämatologischen Parameter und der klinischen Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen, die mit Jakavi im Zusammenhang stehen, empfohlen.

Eine Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$) war im Allgemeinen reversibel und wurde durch ein vorübergehendes Absetzen von Jakavi gehandhabt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Das große Blutbild sollte, wie klinisch angezeigt, überwacht und die Dosis nach Bedarf entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Infektionen

Schwerwiegende bakterielle, mykobakterielle, fungale, virale und andere opportunistische Infektionen sind bei Patienten, die mit Jakavi behandelt wurden, aufgetreten. Patienten sollten bezüglich des Risikos der Entwicklung schwerwiegender Infektionen untersucht werden. Ärzte sollten Patienten, die Jakavi erhalten, sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Infektionen beobachten und

unverzüglich entsprechende Behandlungsmaßnahmen einleiten. Die Behandlung mit Jakavi sollte erst nach dem Abklingen aktiver schwerwiegender Infektionen begonnen werden.

Bei Patienten, die Jakavi erhielten, wurde über Tuberkulose berichtet. Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten entsprechend der lokalen Empfehlungen auf eine aktive oder inaktive („latente“) Tuberkulose untersucht werden. Dies kann gegebenenfalls die Anamnese, mögliche frühere Kontakte mit einer Tuberkulose und/oder geeignete Untersuchungen wie Röntgenaufnahmen der Lunge, Tuberkulin-Test und/oder einen Interferon-Gamma-Release-Assay beinhalten. Verordnende Ärzte werden auf das Risiko falsch negativer Ergebnisse von Tuberkulin-Hauttests, vor allem bei schwerkranken Patienten oder bei Patienten mit beeinträchtigtem Immunsystem, hingewiesen.

Anstiege der Hepatitis-B-Viruslast (HBV-DNA-Titer), mit und ohne assoziierte Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase, wurden bei Patienten mit chronischen HBV-Infektionen, die mit Jakavi behandelt wurden, berichtet. Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Jakavi ein HBV-Screening durchzuführen. Patienten mit chronischer HBV-Infektion sollten den klinischen Leitlinien entsprechend behandelt und überwacht werden.

Herpes zoster

Ärzte sollten Patienten über frühe Anzeichen und Symptome einer Herpes-zoster-Infektion aufklären und ihnen anraten, sich umgehend behandeln zu lassen.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) wurde bei der Behandlung mit Jakavi berichtet. Ärzte sollten besonders auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, welche Patienten nicht wahrnehmen könnten (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome oder Anzeichen). Patienten sollten auf jegliche dieser neuen oder sich verschlechternden Symptome oder Anzeichen überwacht werden und falls solche Symptome/Anzeichen auftreten, sollten eine Überweisung an einen Neurologen und geeignete diagnostische Maßnahmen für PML in Erwägung gezogen werden. Sollte der Verdacht einer PML bestehen, muss die weitere Einnahme von Jakavi unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde.

Lipidanomalien/-erhöhungen

Die Behandlung mit Jakavi wurde mit Anstiegen der Lipidparameter, einschließlich Gesamtcholesterin, HDL(*high-density lipoprotein*)-Cholesterin, LDL(*low-density lipoprotein*)-Cholesterin und Triglyceriden, in Verbindung gebracht. Die Überwachung der Serumlipide und die Behandlung von Dyslipidämie gemäß klinischer Leitlinien werden empfohlen.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu Tumornekrosefaktor(TNF)-Inhibitoren eine höhere Rate an MACE, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI) und nicht tödlicher Schlaganfall, beobachtet.

Bei Patienten, die Jakavi erhielten, wurde über MACE berichtet. Vor der Einleitung oder Fortsetzung einer Therapie mit Jakavi sollten Nutzen und Risiken für den Patienten individuell abgewogen werden, insbesondere bei Patienten ab 65 Jahren, Rauchern oder ehemaligen Langzeitrauchern und Patienten mit einer atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Vorgesichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren.

Thrombose

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine dosisabhängig höhere Rate venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE), einschließlich tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE), beobachtet.

Bei Patienten, die Jakavi erhielten, wurde über tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) berichtet. Bei Patienten mit MF und PV, die in klinischen Studien mit Jakavi behandelt wurden, waren die Raten für thromboembolische Ereignisse bei den mit Jakavi und in der Kontrollgruppe behandelten Patienten ähnlich.

Vor der Einleitung oder Fortsetzung einer Therapie mit Jakavi sollten Nutzen und Risiken für den Patienten individuell abgewogen werden, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (siehe auch Abschnitt 4.4 "Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)").

Patienten mit Symptomen einer Thrombose sollten umgehend untersucht und entsprechend behandelt werden.

Sekundäre primäre Malignome

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Rate an Malignomen, insbesondere Lungenkrebs, Lymphomen und nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC), beobachtet.

Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, einschließlich Jakavi, erhielten, wurde über Lymphome und andere Malignome berichtet.

Nicht-melanozytäre Hautkrebskrankungen (NMSC), einschließlich Basalzell-, Plattenepithel- und Merkelzellkarzinom, wurden bei mit Ruxolitinib behandelten Patienten berichtet. Die meisten der MF- und PV-Patienten wiesen eine längere Behandlung mit Hydroxycarbamid und eine vorausgegangene NMSC oder prämalige Hautläsionen in der Anamnese auf. Eine regelmäßige Hautuntersuchung wird für Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko empfohlen.

Besondere Patientenpopulationen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Jakavi verringert werden. Bei Dialyse-Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium sollte die Anfangsdosis bei MF-Patienten von der Thrombozytenzahl abhängig gemacht werden, während die empfohlene Anfangsdosis bei PV-Patienten eine Einzeldosis von 10 mg ist (siehe Abschnitt 4.2). Folgende Dosen (Einzeldosis von 20 mg oder Gabe von zwei Dosen mit jeweils 10 mg im Abstand von 12 Stunden bei MF-Patienten; Einzeldosis von 10 mg oder Gabe von zwei Dosen mit jeweils 5 mg im Abstand von 12 Stunden bei PV-Patienten) sollten nur an den Dialysetagen nach jeder Dialysesitzung gegeben werden. Weitere Dosisanpassungen sollten unter sorgfältiger Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit erfolgen. Bei GvHD-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Jakavi um etwa 50% verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei MF- und PV-Patienten mit Leberfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Jakavi um etwa 50% verringert werden. Weitere Dosisanpassungen sollten von der Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels abhängig gemacht werden. Bei GvHD-Patienten mit Leberfunktionsstörung ohne Bezug

zur GvHD sollte die Anfangsdosis von Jakavi um etwa 50% verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten, bei denen eine Leberfunktionsstörung festgestellt wird, während sie Ruxolitinib erhalten, sollte wenigstens alle ein bis zwei Wochen innerhalb der ersten 6 Behandlungswochen nach Beginn der Therapie mit Ruxolitinib und nach Stabilisierung der Leberfunktion und der Blutwerte, wie klinisch angezeigt, ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, gemacht werden.

Wechselwirkungen

Wenn Jakavi zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder dualen Inhibitoren von CYP3A4- und CYP2C9-Enzymen (z. B. Fluconazol) verabreicht wird, sollte die Einzeldosis von Jakavi, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Während der Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder dualen Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen wird eine häufigere Überwachung (z. B. zweimal wöchentlich) der hämatologischen Parameter sowie der klinischen Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen, die mit Ruxolitinib im Zusammenhang stehen, empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von zytoreduktiven Therapien mit Jakavi war mit kontrollierbaren Zytopenien verbunden (für Dosisanpassungen bei Zytopenien siehe Abschnitt 4.2).

Absetzreaktionen

Nach Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung mit Jakavi kann es etwa innerhalb einer Woche zu einem erneuten Auftreten von MF-Symptomen kommen. Es existieren Fallberichte von Patienten, bei denen, besonders bei Vorliegen einer akuten interkurrenten Erkrankung, bei Abbruch der Behandlung mit Jakavi schwere unerwünschte Ereignisse auftraten. Bisher ist nicht bekannt, ob das abrupte Absetzen von Jakavi zu diesen Ereignissen beigetragen hat. Falls kein sofortiges Absetzen notwendig ist, sollte ein stufenweises Ausschleichen der Jakavi-Dosis in Betracht gezogen werden, auch wenn der Nutzen des Ausschleichens nicht bewiesen ist.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jakavi enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Ruxolitinib wird durch Metabolisierung über CYP3A4 und CYP2C9 eliminiert. Folglich können Arzneimittel, die diese Enzyme hemmen, zu einem Anstieg der Exposition mit Ruxolitinib führen.

Wechselwirkungen, die zu einer Dosisreduktion von Ruxolitinib führen

CYP3A4-Inhibitoren

Starke CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B., aber nicht begrenzt auf, Boceprevir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Ritonavir, Mibepradil, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol)

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib (10 mg als Einzeldosis) mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol zur Erhöhung der C_{max} und der AUC von Ruxolitinib

um 33% bzw. 91% im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von Ruxolitinib. Die Halbwertszeit wurde durch die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol von 3,7 auf 6,0 Stunden verlängert.

Wenn Ruxolitinib zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren gegeben wird, sollte die Einzeldosis von Ruxolitinib, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden.

Patienten sollten engmaschig (z. B. zweimal wöchentlich) auf Zytopenien überwacht und die Dosis entsprechend der Sicherheit und Wirksamkeit angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Duale CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitoren

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib (10 mg als Einzeldosis) mit dem dualen CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitor Fluconazol zur Erhöhung der C_{max} und der AUC von Ruxolitinib um 47% bzw. 232% im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von Ruxolitinib.

Bei der Anwendung von Arzneimitteln, die duale Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen sind (z. B. Fluconazol), sollte eine 50%ige Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib mit Fluconazol-Dosen von mehr als 200 mg täglich ist zu vermeiden.

Enzym-Induktoren

CYP3A4-Induktoren (wie z. B., aber nicht beschränkt auf, Avasimib, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampin (Rifampicin), Johanniskraut (Hypericum perforatum))

Die Patienten sollten engmaschig überwacht und die Dosis entsprechend der Sicherheit und Wirksamkeit angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei gesunden Probanden, die Ruxolitinib (50 mg als Einzeldosis) nach einer Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg täglich über 10 Tage) erhalten haben, war die AUC von Ruxolitinib um 70% niedriger als nach der alleinigen Gabe von Ruxolitinib. Das Vorhandensein von aktiven Ruxolitinib-Metaboliten blieb unverändert. Insgesamt war die pharmakodynamische Aktivität von Ruxolitinib ähnlich. Dies deutet darauf hin, dass aus der CYP3A4-Induktion ein minimaler Effekt auf die Pharmakodynamik resultiert. Dennoch kann das in Verbindung mit der hohen Ruxolitinib-Dosis stehen, resultierend in pharmakodynamischen Effekten nahe E_{max} . Es ist möglich, dass der individuelle Patient eine Erhöhung der Ruxolitinib-Dosis benötigt, wenn die Behandlung mit einem starken Enzym-Induktor begonnen wird.

Weitere zu beachtende Wechselwirkungen mit Einfluss auf Ruxolitinib

Schwache bis mäßig wirksame CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B., aber nicht beschränkt auf, Ciprofloxacin, Erythromycin, Amprenavir, Atazanavir, Diltiazem, Cimetidin)

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib (10 mg als Einzeldosis) mit Erythromycin (500 mg zweimal täglich) über vier Tage zu einer Erhöhung der C_{max} und der AUC von Ruxolitinib um 8% bzw. um 27% im Vergleich mit der alleinigen Gabe von Ruxolitinib.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ruxolitinib mit schwachen oder mäßig wirksamen CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Erythromycin) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit einem mäßig wirksamen CYP3A4-Inhibitor beginnen, sollten dennoch bei Therapiebeginn engmaschig auf Zytopenien überwacht werden.

Effekte von Ruxolitinib auf andere Arzneimittel

Substanzen, die über P-Glykoprotein oder andere Transporter transportiert werden

Ruxolitinib kann das P-Glykoprotein und das *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) im Darm hemmen. Daraus resultiert möglicherweise eine erhöhte systemische Exposition von Substraten dieser Transporter, wie Dabigatranetixilat, Ciclosporin, Rosuvastatin und potenziell Digoxin. Zu therapeutischem Drug-Monitoring (TDM) oder klinischer Überwachung dieser betroffenen Substanzen wird geraten.

Es ist möglich, dass die potenzielle Hemmung von P-gp und BCRP im Darm minimiert werden kann, wenn die Zeit zwischen den Anwendungen so lang wie möglich ist.

Eine Studie bei gesunden Probanden zeigte, dass Ruxolitinib den Metabolismus des oral eingenommenem CYP3A4-Substrats Midazolam nicht hemmt. Deshalb ist keine Zunahme der Exposition von CYP3A4-Substraten zu erwarten, wenn sie mit Ruxolitinib kombiniert werden. Eine weitere Studie bei gesunden Probanden zeigte, dass Ruxolitinib die Pharmakokinetik eines oralen Kontrazeptivums, das Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthält, nicht beeinflusst. Deshalb ist nicht zu erwarten, dass die kontrazeptive Wirkung dieser Kombination bei gleichzeitiger Anwendung von Ruxolitinib beeinträchtigt wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Jakavi bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Ruxolitinib embryotoxisch und fetotoxisch ist. An Ratten und Kaninchen wurde keine Teratogenität festgestellt. Jedoch war die Expositionsspanne im Vergleich zur höchsten klinischen Dosis gering und aus diesem Grund sind die Ergebnisse von eingeschränkter Bedeutung für den Menschen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Jakavi während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Jakavi eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Falls eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Jakavi auftritt, muss eine individuelle Risiko-Nutzen-Bewertung vorgenommen werden und eine sorgfältige Beratung hinsichtlich des potenziellen Risikos für das ungeborene Kind erfolgen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Jakavi darf nicht während der Stillzeit angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3) und deswegen sollte das Stillen mit Behandlungsbeginn beendet werden. Es ist nicht bekannt, ob Ruxolitinib und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Die verfügbaren pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus Tierversuchen haben eine Ausscheidung von Ruxolitinib und seiner Metaboliten in die Muttermilch gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Es liegen keine Informationen hinsichtlich der Wirkung von Ruxolitinib auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien konnten keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Jakavi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden sedierenden Einfluss. Dennoch sollten Patienten, bei denen nach der Einnahme von Jakavi ein Schwindelgefühl auftritt, auf das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen verzichten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Myelofibrose

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie und Anämie.

Hämatologische Nebenwirkungen (alle *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]-Grade) umfassten Anämie (83,8%), Thrombozytopenie (80,5%) und Neutropenie (20,8%).

Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie treten dosisabhängig auf.

Die drei am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Blutergüsse (33,3%), andere Blutungen (einschließlich Nasenbluten, postprozedurale Blutung und Hämaturie) (24,3%) und Schwindel (21,9%).

Die drei am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die als Nebenwirkungen identifiziert wurden, waren erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (40,7%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (31,5%) und Hypertriglyceridämie (25,2%). In klinischen Phase-III-Studien zur MF wurden weder Hypertriglyceridämie oder erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte als Nebenwirkungen der CTCAE-Grade 3 oder 4, noch erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte oder Hypercholesterinämie als Nebenwirkungen des CTCAE-Grads 4 beobachtet.

Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, unabhängig von der Kausalität, wurde bei 30,0% der Patienten beobachtet.

Polycythaemia vera

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Anämie und erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte.

Hämatologische Nebenwirkungen (alle CTCAE-Grade) umfassten Anämie (61,8%), Thrombozytopenie (25,0%) und Neutropenie (5,3%). Anämie und Thrombozytopenie der CTCAE-Grade 3 oder 4 wurden bei 2,9% bzw. 2,6% der Patienten berichtet.

Die drei am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Gewichtszunahme (20,3%), Schwindel (19,4%) und Kopfschmerzen (17,9%).

Die drei am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Abweichungen bei Laboruntersuchungen (alle CTCAE-Grade), die als Nebenwirkungen identifiziert wurden, waren erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (45,3%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (42,6%) und Hypercholesterinämie (34,7%). Es wurden weder erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte noch Hypercholesterinämie als Nebenwirkungen des CTCAE-Grads 4 beobachtet. Es wurde ein erhöhter Aspartat-Aminotransferase-Wert des CTCAE-Grads 4 beobachtet.

Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, unabhängig von der Kausalität, wurde bei 19,4% der Patienten beobachtet.

Akute GvHD

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in REACH2 (erwachsene und jugendliche Patienten) waren Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte und erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Pool der pädiatrischen Patienten (Jugendliche aus REACH2 und Kinder und Jugendliche aus REACH4) waren Anämie, Neutropenie, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte, Hypercholesterinämie und Thrombozytopenie.

Hämatologische Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die in REACH2 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH2 und REACH4) als Nebenwirkungen identifiziert wurden, umfassten Thrombozytopenie (85,2% bzw. 55,1%), Anämie (75,0% bzw. 70,8%) und Neutropenie (65,1% bzw. 70,0%). Eine Anämie Grad 3 wurde bei 47,7% der Patienten in REACH2 und bei 45,8% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet. Eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 wurde bei 31,3% bzw. 47,7% der Patienten in REACH2 und bei 14,6% bzw. 22,4% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet. Eine Neutropenie Grad 3 und 4 wurde bei 17,9% bzw. 20,6% der Patienten in REACH2 und bei 32,0% bzw. 22,0% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet.

Die am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen in REACH2 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH2 und REACH4) waren Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV; 32,3% bzw. 31,4%), Sepsis (25,4% bzw. 9,8%), Harnwegsinfektionen (17,9% bzw. 9,8%), Hypertonie (13,4% bzw. 17,6%) und Übelkeit (16,4% bzw. 3,9%).

Die am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die als Nebenwirkungen in REACH2 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH2 und REACH4) identifiziert wurden, waren erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (54,9% bzw. 63,3%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (52,3% bzw. 50,0%) und Hypercholesterinämie (49,2% bzw. 61,2%). Die meisten waren Grad 1 oder 2, jedoch wurden erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte des Grades 3 bei 17,6% der Patienten in REACH2 und bei 27,3% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet.

Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse unabhängig von der Kausalität wurde bei 29,4% der Patienten in REACH2 und bei 21,6% der Patienten im pädiatrischen Pool beobachtet.

Chronische GvHD

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in REACH3 (erwachsene und jugendliche Patienten) waren Anämie, Hypercholesterinämie und erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Pool der pädiatrischen Patienten (Jugendliche aus REACH3 und Kinder und Jugendliche aus REACH5) waren Neutropenie, Hypercholesterinämie und erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte.

Hämatologische Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die in REACH3 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH3 und REACH5) als Nebenwirkungen identifiziert wurden, umfassten Anämie (68,6% bzw. 49,1%), Neutropenie (36,2% bzw. 59,3%) und Thrombozytopenie (34,4% bzw. 35,2%). Eine Anämie Grad 3 wurde bei 14,8% der Patienten in REACH3 und bei 17,0% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet. Eine Neutropenie Grad 3 und 4 wurde bei 9,5% bzw. 6,7% der Patienten in REACH3 und bei 17,3% bzw. 11,1% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet. Eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 wurde bei 5,9% bzw. 10,7% der erwachsenen und jugendlichen Patienten in REACH3 und bei 7,7% bzw. 11,1% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet.

Die am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen in REACH3 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH3 und REACH5) waren Hypertonie (15,0% bzw. 14,5%) und Kopfschmerzen (10,2% bzw. 18,2%).

Die am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die als Nebenwirkungen in REACH3 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH3 und REACH5) identifiziert wurden, waren Hypercholesterinämie (52,3% bzw. 54,9%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (52,2% bzw. 45,5%) und erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (43,1% bzw. 50,9%). Die meisten waren Grad 1 oder 2, jedoch wurden nicht-hämatologische Abweichungen des Grades 3 bei Patienten im pädiatrischen Pool berichtet, und zwar erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (14,9%) und erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (11,5%).

Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse unabhängig von der Kausalität wurde bei 18,1% der Patienten in REACH3 und bei 14,5% der Patienten im pädiatrischen Pool beobachtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Jakavi bei MF-Patienten wurde anhand der Langzeitnachbeobachtungsdaten aus zwei Phase-III-Studien (COMFORT-I und COMFORT-II) bewertet. Darunter fallen Daten von Patienten, die von Beginn an in den Ruxolitinib-Arm randomisiert wurden (n=301), und von Patienten, die Ruxolitinib nach dem Cross-over aus dem Kontrollarm erhielten (n=156). Die mediane Exposition, auf der die Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen für MF-Patienten basieren, betrug 30,5 Monate (Spanne 0,3 bis 68,1 Monate).

Die Sicherheit von Jakavi bei PV-Patienten wurde anhand der Langzeitnachbeobachtungsdaten aus zwei Phase-III-Studien (RESPONSE, RESPONSE 2) bewertet. Darunter fallen Daten von Patienten, die von Beginn an in den Ruxolitinib-Arm randomisiert wurden (n=184), und von Patienten, die Ruxolitinib nach dem Cross-over aus dem Kontrollarm erhielten (n=156). Die mediane Exposition, auf der die Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen für PV-Patienten basieren, betrug 41,7 Monate (Spanne 0,03 bis 59,7 Monate).

Die Sicherheit von Jakavi bei Patienten mit akuter GvHD wurde in der Phase-III-Studie REACH2 und in der Phase-II-Studie REACH4 bewertet. REACH2 umfasste Daten von 201 Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren, die von Beginn an in den Jakavi-Arm randomisiert wurden (n=152), und von Patienten, die Jakavi nach dem Cross-over aus dem Arm mit der besten verfügbaren Therapie (*best available therapy*, BAT) erhielten (n=49). Die mediane Exposition, auf der die Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen basierten, betrug 8,9 Wochen (Spanne 0,3 bis 66,1 Wochen). Im Pool der pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren (6 Patienten in REACH2 und 45 Patienten in REACH4) lag die mediane Exposition bei 16,7 Wochen (Spanne 1,1 bis 48,9 Wochen).

Die Sicherheit von Jakavi bei Patienten mit chronischer GvHD wurde in der Phase-III-Studie REACH3 und in der Phase-II-Studie REACH5 bewertet. REACH3 umfasste Daten von 226 Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren, die von Beginn an in den Jakavi-Arm randomisiert wurden (n=165), und von Patienten, die Jakavi nach dem Cross-over aus dem BAT-Arm erhielten (n=61). Die mediane Exposition, auf der die Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen basierten, betrug 41,4 Wochen (Spanne 0,7 bis 127,3 Wochen). Im Pool der pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren (10 Patienten in REACH3 und 45 Patienten in REACH5) lag die mediane Exposition bei 57,1 Wochen (Spanne 2,1 bis 155,4 Wochen).

Im klinischen Studienprogramm wurde der Schweregrad der Nebenwirkungen entsprechend der CTCAE eingestuft, wobei Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittel, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich oder invalidisierend, Grad 5 = Tod bedeutet.

Die Nebenwirkungen in den klinischen Studien zur MF und PV (Tabelle 6) und zur akuten und chronischen GvHD (Tabelle 7) sind entsprechend der MedDRA-Organsystemklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Organsystemklasse werden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit aufgeführt, wobei die Nebenwirkungen, die am häufigsten vorkommen, zuerst aufgeführt werden. Außerdem wird der entsprechenden Häufigkeitskategorie jeder Nebenwirkung folgende Konvention zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 6 Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen, die in den Phase-III-Studien zur MF und PV berichtet wurden

Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie bei MF-Patienten	Häufigkeitskategorie bei PV-Patienten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Harnwegsinfektionen ^d	Sehr häufig	Sehr häufig
Herpes zoster ^d	Sehr häufig	Sehr häufig
Pneumonie	Sehr häufig	Häufig
Sepsis	Häufig	Gelegentlich
Tuberkulose	Gelegentlich	Nicht bekannt ^e
HBV-Reaktivierung	Nicht bekannt ^e	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems^{a,d}		
Anämie ^a		
CTCAE ^c -Grad 4 (< 6,5 g/dl)	Sehr häufig	Gelegentlich
CTCAE ^c -Grad 3 (< 8,0 – 6,5 g/dl)	Sehr häufig	Häufig
Alle CTCAE ^c -Grade	Sehr häufig	Sehr häufig
Thrombozytopenie ^a		
CTCAE ^c -Grad 4 (< 25 x 10 ⁹ /l)	Häufig	Gelegentlich
CTCAE ^c -Grad 3 (50 – 25 x 10 ⁹ /l)	Sehr häufig	Häufig
Alle CTCAE ^c -Grade	Sehr häufig	Sehr häufig
Neutropenie ^a		
CTCAE ^c -Grad 4 (< 0,5 x 10 ⁹ /l)	Häufig	Gelegentlich
CTCAE ^c -Grad 3 (< 1,0 – 0,5 x 10 ⁹ /l)	Häufig	Gelegentlich
Alle CTCAE ^c -Grade	Sehr häufig	Häufig
Panzytopenie ^{a,b}	Häufig	Häufig
Blutung (jede Blutung einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutung, Blutergüsse und andere Blutungen)	Sehr häufig	Sehr häufig
Blutergüsse	Sehr häufig	Sehr häufig
Gastrointestinale Blutung	Sehr häufig	Häufig
Intrakranielle Blutung	Häufig	Gelegentlich
Andere Blutung (einschließlich Nasenbluten, postprozedurale Blutung und Hämaturie)	Sehr häufig	Sehr häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypercholesterinämie ^a alle CTCAE ^c -Grade	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypertriglyceridämie ^a alle CTCAE ^c -Grade	Sehr häufig	Sehr häufig
Gewichtszunahme	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems		
Schwindel	Sehr häufig	Sehr häufig
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Erhöhte Lipasewerte, alle CTCAE ^c -Grade	Sehr häufig	Sehr häufig
Obstipation	Sehr häufig	Sehr häufig
Flatulenz	Häufig	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen		
Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte ^a		
CTCAE ^c -Grad 3 ($> 5 \times - 20 \times$ ULN)	Häufig	Häufig
Alle CTCAE ^c -Grade	Sehr häufig	Sehr häufig
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte ^a		
Alle CTCAE ^c -Grade	Sehr häufig	Sehr häufig
Gefäßerkrankungen		
Hypertonie	Sehr häufig	Sehr häufig
^a	Häufigkeit beruht auf neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Abweichungen bei Laboruntersuchungen im Vergleich zum Ausgangswert.	
^b	Panzytopenie ist definiert als ein in derselben Laboruntersuchung gleichzeitiges Auftreten eines Hämoglobinspiegels $< 100 \text{ g/l}$, einer Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/\text{l}$ und einer Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$ (oder einer erniedrigten Zahl von weißen Blutkörperchen des Grades 2, wenn die Neutrophilenzahl nicht bestimmt wurde).	
^c	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE)-Version 3.0; Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittel, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich.	
^d	Diese Nebenwirkungen werden im Text erläutert.	
^e	Nebenwirkung beruht auf Erfahrungen nach der Zulassung.	

Nach Behandlungsabbruch können bei MF-Patienten MF-Symptome, wie z. B. Fatigue, Knochenschmerzen, Fieber, Pruritus, Nachtschweiß, symptomatische Splenomegalie und Gewichtsverlust, erneut auftreten. In klinischen Studien zur MF kehrte der Gesamt-Symptomwert der MF-Symptome innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Therapie schrittweise wieder bis auf den Ausgangswert zurück (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 7 Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien zur GvHD berichtet wurden

	Akute GvHD (REACH2)	Akute GvHD (pädiatrischer Pool)	Chronische GvHD (REACH3)	Chronische GvHD (pädiatrischer Pool)
Nebenwirkung	Häufigkeits-kategorie	Häufigkeits-kategorie	Häufigkeits-kategorie	Häufigkeits-kategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
CMV-Infektionen	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Häufig
CTCAE ³ -Grad ≥ 3	Sehr häufig	Häufig	Häufig	n/a ⁵
Sepsis	Sehr häufig	Häufig	_6	_6
CTCAE-Grad ≥ 3 ⁴	Sehr häufig	Häufig	_6	_6
Harnwegsinfektionen	Sehr häufig	Häufig	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
BK-Virus-Infektionen	_6	_6	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	_6	_6	Gelegentlich	n/a ⁵
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Thrombozytopenie ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad 4	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Anämie ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Neutropenie ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 4	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig
Panzytopenie ^{1,2}	Sehr häufig	Sehr häufig	_6	_6
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Hypercholesterinämie ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Häufig	n/a ⁵	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad 4	Häufig	n/a ⁵	Gelegentlich	Häufig
Gewichtszunahme	_6	_6	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	_6	_6	n/a ⁵	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	Gelegentlich	n/a ⁵	Häufig	Häufig
Gefäßerkrankungen				
Hypertonie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	Häufig	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Erhöhte Lipasewerte ¹	_6	_6	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	_6	_6	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad 4	_6	_6	Gelegentlich	Häufig
Erhöhte Amylasewerte ¹	_6	_6	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	_6	_6	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad 4	_6	_6	Häufig	n/a ⁵
Übelkeit	Sehr häufig	Häufig	_6	_6
CTCAE-Grad ≥ 3	Gelegentlich	n/a ⁵	_6	_6
Obstipation	_6	_6	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	_6	_6	n/a ⁵	n/a ⁵

Leber- und Gallenerkrankungen				
Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 4	Häufig	n/a ⁵	Gelegentlich	Häufig
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Häufig	Häufig	Häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 4	n/a ⁵	n/a ⁵	Gelegentlich	n/a ⁵
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Erhöhte Kreatinphosphokinasewerte im Blut ¹	- ⁶	- ⁶	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	- ⁶	- ⁶	Häufig	n/a ⁵
CTCAE-Grad 4	- ⁶	- ⁶	Häufig	n/a ⁵
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Erhöhte Kreatininwerte im Blut ¹	- ⁶	- ⁶	Sehr häufig	Häufig
CTCAE-Grad 3	- ⁶	- ⁶	Häufig	n/a ⁵
CTCAE-Grad 4	- ⁶	- ⁶	n/a ⁵	n/a ⁵

¹ Häufigkeit beruht auf neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Abweichungen bei Laboruntersuchungen im Vergleich zum Ausgangswert.
² Panzytopenie ist definiert als ein in derselben Laboruntersuchung gleichzeitiges Auftreten eines Hämoglobinspiegels < 100 g/l, einer Thrombozytenzahl < 100 x 10⁹/l und einer Neutrophilenzahl < 1,5 x 10⁹/l (oder einer erniedrigten Zahl von weißen Blutkörperchen des Grades 2, wenn die Neutrophilenzahl nicht bestimmt wurde)
³ CTCAE-Version 4.03
⁴ Sepsis vom Grad ≥ 3 umfasst 20 (10%) Ereignisse vom Grad 5 in REACH2. Im pädiatrischen Pool gab es keine Ereignisse des Grades 5.
⁵ nicht zutreffend (*not applicable*): keine Fälle berichtet
⁶ „-“: keine nachgewiesene Nebenwirkung bei dieser Indikation

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anämie

In klinischen Phase-III-Studien zur MF betrug der mediane Zeitraum bis zum Eintreten der ersten Anämie des CTCAE-Grads 2 oder höher 1,5 Monate. Ein Patient (0,3%) brach die Behandlung aufgrund einer Anämie ab.

Bei Patienten, die Ruxolitinib erhielten, erreichte der mittlere Rückgang des Hämoglobins nach 8 bis 12 Wochen Therapie den Nadir von ungefähr 10 g/Liter unter dem Ausgangswert und erholte sich schrittweise, bis er einen Steady-State erreichte, der ungefähr 5 g/Liter unter dem Ausgangswert lag. Dieses Muster wurde bei Patienten unabhängig davon beobachtet, ob sie während der Therapie eine Transfusion erhalten hatten oder nicht.

In der randomisierten, placebokontrollierten COMFORT-I-Studie erhielten 60,6% der mit Jakavi behandelten MF-Patienten und 37,7% der mit Placebo behandelten MF-Patienten während der randomisierten Behandlung Erythrozytentransfusionen. In der COMFORT-II-Studie betrug der Anteil der Patienten, der Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen erhielt, 53,4% in der Jakavi-Gruppe und 41,1% in der Gruppe mit der besten verfügbaren Therapie.

In der Randomisierungsphase der pivotalen Studien trat eine Anämie weniger häufig bei PV-Patienten als bei MF-Patienten auf (40,8% gegenüber 82,4%). In der PV-Population wurden Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4 bei 2,7% berichtet, während die Häufigkeit bei MF-Patienten 42,56% betrug.

In den Phase-III-Studien zur akuten (REACH2) und chronischen (REACH3) GvHD wurden eine Anämie (alle Grade) bei 75,0% bzw. 68,6% der Patienten und eine Anämie vom CTCAE-Grad 3 bei 47,7% bzw. 14,8% der Patienten berichtet. Bei pädiatrischen Patienten mit akuter und chronischer GvHD wurden eine Anämie (alle Grade) bei 70,8% bzw. 49,1% der Patienten und eine Anämie vom CTCAE-Grad 3 bei 45,8% bzw. 17,0% der Patienten berichtet.

Thrombozytopenie

In den klinischen Phase-III-Studien zur MF betrug der mediane Zeitraum bis zum Einsetzen einer Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie bei den entsprechenden Patienten ungefähr 8 Wochen. Die Thrombozytopenie war nach einer Dosisreduktion oder -unterbrechung im Allgemeinen reversibel. Der mediane Zeitraum bis zu einer Erholung der Thrombozytenzahl auf mehr als $50 \times 10^9/l$ lag bei 14 Tagen. Während der Randomisierungsphase wurden 4,7% der Patienten, die Ruxolitinib erhielten, und 4,0% der Patienten in den Kontrollgruppen Thrombozytentransfusionen verabreicht. Ein Behandlungsabbruch aufgrund einer Thrombozytopenie erfolgte bei 0,7% der Patienten, die Ruxolitinib erhielten, und bei 0,9% der Patienten in den Kontrollgruppen. Patienten mit einer Thrombozytenzahl zwischen $100 \times 10^9/l$ und $200 \times 10^9/l$ vor Behandlungsbeginn mit Ruxolitinib litten im Vergleich zu Patienten mit einer Thrombozytenzahl $> 200 \times 10^9/l$ häufiger an einer Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie (64,2% gegenüber 38,5%).

In der Randomisierungsphase der pivotalen Studien war die Rate der Patienten mit einer Thrombozytopenie bei PV-Patienten (16,8%) niedriger als bei MF-Patienten (69,8%). Die Häufigkeit einer schweren Thrombozytopenie (d. h. CTCAE-Grade 3 und 4) war bei PV-Patienten (2,7%) niedriger als bei MF-Patienten (11,6%).

In der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurde eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 bei 31,3% bzw. 47,7% der Patienten beobachtet. In der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) war eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 weniger häufig (5,9% bzw. 10,7%) als bei akuter GvHD. Die Häufigkeit von Thrombozytopenien Grad 3 (14,6%) und Grad 4 (22,4%) war bei pädiatrischen Patienten mit akuter GvHD geringer als in REACH2. Bei pädiatrischen Patienten mit chronischer GvHD war die Häufigkeit von Thrombozytopenien Grad 3 und 4 niedriger (7,7% bzw. 11,1%) als bei pädiatrischen Patienten mit akuter GvHD.

Neutropenie

In den klinischen Phase-III-Studien zur MF betrug der mediane Zeitraum bis zum Einsetzen einer Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie bei den entsprechenden Patienten 12 Wochen. Während der Randomisierungsphase wurde über ein Aussetzen der Behandlung oder eine Reduktion der Dosis aufgrund einer Neutropenie bei 1,0% der Patienten berichtet und 0,3% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund einer Neutropenie ab.

In der Randomisierungsphase der Phase-III-Studien mit PV-Patienten wurde eine Neutropenie bei 1,6% der Patienten berichtet, die Ruxolitinib erhielten, verglichen mit 7% der Patienten, die eine Vergleichsbehandlung erhielten. Im Ruxolitinib-Arm entwickelte ein Patient eine Neutropenie des CTCAE-Grades 4. Eine verlängerte Nachbeobachtung der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zeigte, dass 2 Patienten eine Neutropenie des CTCAE-Grades 4 entwickelten.

In der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurde eine Neutropenie Grad 3 und 4 bei 17,9% bzw. 20,6% der Patienten beobachtet. In der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) war eine Neutropenie Grad 3 und 4 weniger häufig (9,5% bzw. 6,7%) als bei akuter GvHD. Bei pädiatrischen Patienten betrug die Häufigkeit von Neutropenien Grad 3 und 4 bei akuter GvHD 32,0% bzw. 22,0% und bei chronischer GvHD 17,3% bzw. 11,1%.

Blutungen

In den pivotalen Phase-III-Studien zur MF wurde über Blutungen (einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutergüsse und anderer Blutungen) bei 32,6% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden und bei 23,2% der Patienten aus den Kontrollarmen berichtet (Placebo oder beste verfügbare Therapie). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 war für die mit Ruxolitinib behandelten Patienten und die Patienten aus den Kontrollarmen ähnlich (4,7% gegenüber

3,1%). Die Mehrzahl der Patienten mit Blutungen während der Behandlung berichtete über Blutergüsse (65,3%). Blutergüsse wurden bei Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, im Vergleich mit den Patienten aus den Kontrollarmen häufiger berichtet (21,3% gegenüber 11,6%). Intrakranielle Blutungen wurden bei 1% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, und bei 0,9% der Patienten, die eine Referenzbehandlung erhielten, berichtet. Gastrointestinale Blutungen wurden bei 5,0% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, im Vergleich zu 3,1% der Patienten, die eine Referenzbehandlung erhielten, berichtet. Andere Blutungen (einschließlich Ereignisse wie Nasenbluten, postprozedurale Blutung und Hämaturie) wurden bei 13,3% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, und bei 10,3% der Patienten, die eine Referenzbehandlung erhielten, berichtet.

Während der Langzeitnachbeobachtung der Phase-III-Studien bei MF stieg die kumulative Häufigkeit der Blutungssereignisse proportional zur Dauer der Nachbeobachtungszeit an. Blutergüsse waren die am häufigsten berichteten Blutungssereignisse (33,3%). Intrakranielle und gastrointestinale Blutungssereignisse wurden bei 1,3% bzw. 10,1% der Patienten berichtet.

In der Vergleichsphase der Phase-III-Studien mit PV-Patienten wurde über Blutungen (einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, Blutergüsse und anderer Blutungen) bei 16,8% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, bei 15,3% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE-Studie behandelt wurden und bei 12,0% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE 2-Studie behandelt wurden, berichtet. Blutergüsse wurden bei 10,3% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, bei 8,1% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE-Studie behandelt wurden und bei 2,7% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE 2-Studie behandelt wurden, berichtet. Keine intrakraniellen oder gastrointestinalen Blutungen wurden bei Patienten, die Ruxolitinib erhielten, berichtet. Ein Patient, der mit Ruxolitinib behandelt wurde, erlitt eine Blutung Grad 3 (postprozedurale Blutung); keine Blutung Grad 4 wurde berichtet. Andere Blutungen (einschließlich Ereignisse wie Nasenbluten, postprozedurale Blutung, Zahnfleischbluten) wurden bei 8,7% der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, bei 6,3% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE-Studie behandelt wurden und bei 6,7% der Patienten, die mit der besten verfügbaren Therapie in der RESPONSE 2-Studie behandelt wurden, berichtet.

Während der Langzeitnachbeobachtung der Phase-III-Studien bei PV stieg die kumulative Häufigkeit der Blutungssereignisse proportional zur Dauer der Nachbeobachtungszeit an. Blutergüsse waren die am häufigsten berichteten Blutungssereignisse (17,4%). Intrakranielle und gastrointestinale Blutungssereignisse wurden bei 0,3% bzw. 3,5% der Patienten berichtet.

In der Vergleichsphase der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurden Blutungen bei 25,0% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 22,0% der Patienten im BAT-Arm berichtet. Die verschiedenen Blutungssereignisse traten in den beiden Behandlungsarmen im Wesentlichen vergleichbar häufig auf: Blutergüsse (5,9% im Ruxolitinib-Arm gegenüber 6,7% im BAT-Arm), gastrointestinale Blutungen (9,2% gegenüber 6,7%) und andere Blutungen (13,2% gegenüber 10,7%). Intrakranielle Blutungen wurden bei 0,7% der Patienten im BAT-Arm und bei keinem Patienten im Ruxolitinib-Arm berichtet. Bei pädiatrischen Patienten lag die Häufigkeit von Blutungen bei 23,5%. Bei $\geq 5\%$ der Patienten wurden eine hämorrhagische Zystitis und Nasenbluten (jeweils 5,9%) berichtet. Bei pädiatrischen Patienten wurden keine intrakraniellen Blutungen berichtet.

In der Vergleichsphase der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) wurden Blutungen bei 11,5% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und 14,6% im BAT-Arm berichtet. Die verschiedenen Blutungssereignisse traten in den beiden Behandlungsarmen im Wesentlichen vergleichbar häufig auf: Blutergüsse (4,2% im Ruxolitinib-Arm gegenüber 2,5% im BAT-Arm), gastrointestinale Blutungen (1,2% gegenüber 3,2%) und andere Blutungen (6,7% gegenüber 10,1%). Bei pädiatrischen Patienten lag die Häufigkeit von Blutungen bei 9,1%. Bei den berichteten Ereignissen handelte es sich um Nasenbluten, Hämatochezie, Hämatom, postprozedurale Blutung und Hautblutung (jeweils 1,8%). Bei Patienten mit chronischer GvHD wurden keine intrakraniellen Blutungen berichtet.

Infektionen

In den pivotalen Phase-III-Studien zur MF wurden Infektionen der Harnwege der Grade 3 und 4 bei 1,0% der Patienten, Herpes zoster bei 4,3% der Patienten und Tuberkulose bei 1,0% der Patienten festgestellt. In klinischen Phase-III-Studien wurde bei 3,0% der Patienten über eine Sepsis berichtet. Eine verlängerte Nachbeobachtungszeit der Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zeigte keine Tendenz zu einem Anstieg der Sepsisrate im Verlauf der Zeit.

In der Randomisierungsphase der Phase-III-Studien mit PV-Patienten wurde eine (0,5%) Harnwegsinfektion mit CTCAE-Grad 3 und keine mit Grad 4 berichtet. Die Herpes-zoster-Raten waren bei PV-Patienten (4,3%) und bei MF-Patienten (4,0%) ähnlich. Es wurde über eine postherpetische Neuralgie mit CTCAE-Grad 3 bei den PV-Patienten berichtet. Bei 0,5% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten wurde eine Pneumonie berichtet, verglichen mit 1,6% der Patienten, die eine Vergleichsbehandlung erhielten. Eine Sepsis oder Tuberkulose wurde bei keinem Patienten im Ruxolitinib-Arm berichtet.

Während der Langzeitnachbeobachtung der Phase-III-Studien bei PV wurden folgende Infektionen häufig berichtet: Infektionen der Harnwege (11,8%), Herpes zoster (14,7%) und Pneumonien (7,1%). Eine Sepsis wurde bei 0,6% der Patienten berichtet. Eine Tuberkulose wurde in der Langzeitnachbeobachtung bei keinem Patienten berichtet.

In der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurden während der *Vergleichsphase* Infektionen der Harnwege bei 9,9% (3,3% Grad \geq 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 10,7% (6,0% Grad \geq 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. CMV-Infektionen wurden bei 28,3% (9,3% Grad \geq 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 24,0% (10,0% Grad \geq 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. Sepsis wurde bei 12,5% (11,1% Grad \geq 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 8,7% (6,0% Grad \geq 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. Eine BK-Virus-Infektion wurde nur im Ruxolitinib-Arm bei 3 Patienten berichtet, darunter ein Ereignis vom Grad 3. Während der *verlängerten Nachbeobachtung* von Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden Infektionen der Harnwege bei 17,9% (6,5% Grad \geq 3) der Patienten und CMV-Infektionen bei 32,3% (11,4% Grad \geq 3) der Patienten berichtet. Eine CMV-Infektion mit Organbeteiligung wurde bei sehr wenigen Patienten festgestellt; CMV-Kolitis, CMV-Enteritis und CMV-bedingte gastrointestinale Infektionen aller Grade wurden bei vier, zwei bzw. einem Patienten berichtet. Sepsis aller Grade, einschließlich septischer Schock, wurde bei 25,4% (21,9% Grad \geq 3) der Patienten berichtet. Harnwegsinfektionen und Sepsis wurden bei pädiatrischen Patienten mit akuter GvHD weniger häufig berichtet (jeweils 9,8%) als bei erwachsenen und jugendlichen Patienten. CMV-Infektionen wurden bei 31,4% der pädiatrischen Patienten berichtet (5,9% Grad 3).

In der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) wurden während der *Vergleichsphase* Infektionen der Harnwege bei 8,5% (1,2% Grad \geq 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 6,3% (1,3% Grad \geq 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. BK-Virus-Infektionen wurden bei 5,5% (0,6% Grad \geq 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 1,3% der Patienten im BAT-Arm berichtet. CMV-Infektionen wurden bei 9,1% (1,8% Grad \geq 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 10,8% (1,9% Grad \geq 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. Sepsis wurde bei 2,4% (2,4% Grad \geq 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 6,3% (5,7% Grad \geq 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. Während der *verlängerten Nachbeobachtung* von Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden Infektionen der Harnwege und BK-Virus-Infektionen bei 9,3% (1,3% Grad \geq 3) bzw. 4,9% (0,4% Grad \geq 3) der Patienten berichtet. CMV-Infektionen und Sepsis wurden bei 8,8% (1,3% Grad \geq 3) bzw. 3,5% (3,5% Grad \geq 3) der Patienten berichtet. Bei pädiatrischen Patienten mit chronischer GvHD wurden Harnwegsinfektionen bei 5,5% (1,8% Grad 3) der Patienten und BK-Virus-Infektionen bei 1,8% (kein Grad \geq 3) der Patienten berichtet. CMV-Infektionen traten bei 7,3% (kein Grad \geq 3) der Patienten auf.

Erhöhte Lipasewerte

In der Randomisierungsphase der RESPONSE-Studie war die Häufigkeit der Verschlechterung der Lipasewerte im Ruxolitinib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm höher, was hauptsächlich auf die Unterschiede bei den Erhöhungen vom Grad 1 zurückzuführen ist (18,2% gegenüber 8,1%). Erhöhungen \geq Grad 2 waren in den beiden Behandlungsarmen ähnlich häufig. In der RESPONSE 2-

Studie waren die Häufigkeiten im Ruxolitinib-Arm und dem Kontrollarm vergleichbar (10,8% gegenüber 8%). In der Langzeitnachbeobachtung der Phase-III-Studien bei PV wurden bei 7,4% bzw. 0,9% der Patienten eine Erhöhung der Lipasewerte der Grade 3 bzw. 4 berichtet. Bei diesen Patienten wurden keine begleitenden Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis mit erhöhten Lipasewerten berichtet.

In den Phase-III-Studien bei MF wurden in den Studien COMFORT-I und COMFORT-II bei 18,7% bzw. 19,3% der Patienten in den Ruxolitinib-Armen hohe Lipasewerte berichtet, verglichen mit 16,6% bzw. 14,0% in den Kontrollarmen. Bei Patienten mit erhöhten Lipasewerten wurden keine begleitenden Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis berichtet.

In der *Vergleichsphase* der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurden neu aufgetretene oder sich verschlechternde auffällige Lipasewerte bei 19,7% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 12,5% der Patienten im BAT-Arm berichtet. Die entsprechenden Anstiege vom Grad 3 (3,1% gegenüber 5,1%) und Grad 4 (0% gegenüber 0,8%) waren ähnlich. Während der *verlängerten Nachbeobachtung* von Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden erhöhte Lipasewerte bei 32,2% der Patienten berichtet. Erhöhte Lipasewerte Grad 3 wurden bei 8,7% der Patienten und Grad 4 bei 2,2% der Patienten berichtet. Erhöhte Lipasewerte wurden bei 20,4% der pädiatrischen Patienten berichtet (Grad 3 und 4: 8,5% bzw. 4,1%).

In der *Vergleichsphase* der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) wurden neu aufgetretene oder sich verschlechternde auffällige Lipasewerte bei 32,1% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 23,5% der Patienten im BAT-Arm berichtet. Die entsprechenden Anstiege vom Grad 3 (10,6% gegenüber 6,2%) und Grad 4 (0,6% gegenüber 0%) waren ähnlich. Während der *verlängerten Nachbeobachtung* von Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden erhöhte Lipasewerte bei 35,9% der Patienten berichtet. Erhöhte Lipasewerte Grad 3 wurden bei 9,5% der Patienten und Grad 4 bei 0,4% der Patienten beobachtet. Erhöhte Lipasewerte wurden bei pädiatrischen Patienten mit geringerer Häufigkeit (20,4%, Grad 3 und 4: 3,8% bzw. 1,9%) berichtet.

Erhöhter systolischer Blutdruck

In den pivotalen klinischen Phase-III-Studien zur MF wurde bei 31,5% der Patienten, die mit Jakavi behandelt wurden, im Vergleich zu 19,5% der Patienten in der Kontrollgruppe, bei mindestens einer Visite ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 20 mmHg oder mehr vom Ausgangswert festgehalten. In COMFORT-I (MF-Patienten) war der durchschnittliche Anstieg des systolischen Blutdrucks vom Ausgangswert 0 bis 2 mmHg unter Ruxolitinib im Vergleich zu einem Abfall um 2 bis 5 mmHg im Placeboarm. In COMFORT-II zeigten die Durchschnittswerte kleine Unterschiede zwischen den MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, und den MF-Patienten, die in der Kontrollgruppe behandelt wurden.

In der randomisierten Phase der pivotalen Studie mit PV-Patienten stieg der mittlere systolische Blutdruck um 0,65 mmHg im Ruxolitinib-Arm, während er im BAT-Arm um 2 mmHg abnahm.

Besondere Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 106 Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit GvHD wurden für die Sicherheit analysiert: 51 Patienten (45 Patienten in REACH4 und 6 Patienten in REACH2) in den Studien zur akuten GvHD und 55 Patienten (45 Patienten in REACH5 und 10 Patienten in REACH3) in den Studien zur chronischen GvHD. Das bei pädiatrischen Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, beobachtete Sicherheitsprofil war dem bei erwachsenen Patienten beobachteten ähnlich.

Ältere Patienten

Insgesamt 29 Patienten in der REACH2-Studie und 25 Patienten in der REACH3-Studie, die älter als 65 Jahre waren und mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden für die Sicherheit analysiert. Insgesamt wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt und das Sicherheitsprofil von Patienten im Alter von über 65 Jahren entspricht im Wesentlichen dem von Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es ist kein Antidot zur Behandlung einer Überdosierung mit Jakavi bekannt. Einzeldosen von bis zu 200 mg wurden bei vertretbarer akuter Verträglichkeit verabreicht. Bei wiederholter Gabe von höheren als den empfohlenen Dosen kommt es zu verstärkter Myelosuppression einschließlich Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie. Es sollte eine geeignete unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

Es ist nicht zu erwarten, dass eine Hämodialyse die Elimination von Ruxolitinib erhöht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EJ01

Wirkmechanismus

Ruxolitinib ist ein selektiver Inhibitor der Janus-assoziierten Kinasen (JAKs) JAK1 und JAK2 (IC_{50} -Werte von 3,3 nM bzw. 2,8 nM für JAK1- bzw. JAK2-Enzyme). Diese leiten die Signale einer Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiter, die für die Hämatopoiese und die Immunfunktion wichtig sind.

MF und PV sind myeloproliferative Neoplasien, von denen bekannt ist, dass sie mit einer Dysregulation der JAK1- und JAK2-Signalwege in Verbindung stehen. Es wird angenommen, dass zu den Ursachen der Dysregulation unter anderem hohe Spiegel zirkulierender Zytokine, die den JAK-STAT-Signalweg aktivieren, Gain-of-Function-Mutationen wie z. B. JAK2V617F und die Ausschaltung negativer Kontrollmechanismen gehören. MF-Patienten weisen unabhängig vom JAK2V617F-Mutationsstatus eine Dysregulation der JAK-Signalwege auf. Aktivierende Mutationen in JAK2 (V617F oder Exon 12) liegen bei > 95% der PV-Patienten vor.

Ruxolitinib hemmt den JAK-STAT-Signalweg und die Zellproliferation von Zytokin-abhängigen Zellmodellen hämatologischer Malignome, aber auch die Proliferation von Ba/F3-Zellen, die durch die Expression des mutierten JAK2V617F-Proteins Zytokin-unabhängig geworden sind, wobei die IC_{50} -Werte im Bereich von 80 bis 320 nM liegen.

JAK-STAT-Signalwege sind an der Regulierung der Entwicklung, Proliferation und Aktivierung mehrerer Immunzelltypen beteiligt, die eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der GvHD haben.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ruxolitinib hemmt die zytokininduzierte Phosphorylierung von STAT3 im Vollblut gesunder Probanden und von MF- und PV-Patienten. Ruxolitinib führte 2 Stunden nach der Gabe zu einer maximalen Hemmung der Phosphorylierung von STAT3, welche sowohl bei den gesunden Probanden als auch bei den MF-Patienten nach 8 Stunden fast wieder den Ausgangswert erreichte. Dies deutet darauf hin, dass sich weder die Ausgangssubstanz noch aktive Metaboliten ansammeln.

Erhöhte Ausgangswerte inflammatorischer Marker wie TNF α , IL-6 und CRP, die bei MF-Patienten mit unspezifischen Symptomen assoziiert sind, verringerten sich nach einer Behandlung mit Ruxolitinib. MF-Patienten wurden im Laufe der Behandlung nicht refraktär gegenüber den pharmakodynamischen Effekten von Ruxolitinib. Ähnlich zeigten sich auch bei PV-Patienten erhöhte Ausgangswerte inflammatorischer Marker, die sich nach einer Behandlung mit Ruxolitinib verringerten.

In einer umfassenden QT-Studie mit gesunden Probanden gab es keinen Hinweis auf eine QT/QTc-verlängernde Wirkung von Ruxolitinib bei Einzeldosen bis zu einer supratherapeutischen Dosierung von 200 mg. Dies deutet darauf hin, dass Ruxolitinib keine Wirkung auf die kardiale Repolarisation hat.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Myelofibrose

Zwei randomisierte Phase-III-Studien (COMFORT-I und COMFORT-II) wurden mit Patienten durchgeführt, die an MF (primäre MF, Post-Polycythaemia-vera-MF oder Post-Essentielle-Thrombozythämie-MF) erkrankt waren. In beiden Studien hatten Patienten eine tastbare Vergrößerung der Milz mindestens 5 cm unterhalb des Rippenbogens und ein intermediäres Risiko 2 oder hohes Risiko entsprechend der Konsensus-Kriterien der *International Working Group* (IWG). Die Anfangsdosis von Jakavi war abhängig von der Thrombozytentzahl. Patienten mit einer Thrombozytentzahl $\leq 100 \times 10^9/l$ waren für eine Teilnahme an den COMFORT-Studien nicht geeignet. 69 Patienten wurden jedoch in die EXPAND-Studie eingeschlossen, eine nicht-verblindete Phase-Ib-Dosisfindungsstudie bei Patienten mit MF (primäre MF, Post-Polycythaemia-vera-MF oder Post-Essentielle-Thrombozythämie-MF) und mit einer Thrombozytentzahl bei Beginn der Studie (*baseline*) zwischen ≥ 50 und $< 100 \times 10^9/l$.

COMFORT-I war eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 309 Patienten, die auf eine verfügbare Therapie nicht ansprachen oder für diese nicht in Frage kamen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Patienten, bei denen eine auf den Ausgangswert bezogene Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ in Woche 24, gemessen mit Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT), erreicht wurde.

Sekundäre Endpunkte waren die Dauer der Erhaltung der Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$, bezogen auf den Ausgangswert, der Anteil an Patienten, bei denen bis Woche 24 eine auf den Ausgangswert bezogene Reduzierung des Gesamt-Symptomwertes um $\geq 50\%$ sowie Änderungen des Gesamt-Symptomwertes (ermittelt mit dem modifizierten *MF Symptom Assessment Form* (MFSAF) Tagebuch v2.0) gemessen wurden, und das Gesamtüberleben.

COMFORT-II war eine nicht-verblindete, randomisierte Studie mit 219 Patienten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zu einer Behandlung mit Ruxolitinib im Vergleich mit der besten verfügbaren Therapie randomisiert. In der Gruppe mit der besten verfügbaren Therapie erhielten 47% der Patienten Hydroxycarbamid und 16% der Patienten Glukokortikoide. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil an Patienten, bei denen in Woche 48 eine auf den Ausgangswert bezogene Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$, gemessen mit MRT oder CT, erreicht wurde.

Sekundäre Endpunkte waren der Anteil an Patienten, bei denen in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ erreicht wurde, sowie die Dauer der Erhaltung der Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ im Vergleich zum Ausgangswert.

In COMFORT-I und COMFORT-II waren sowohl die Demographie der Patienten zu Studienbeginn als auch die Krankheitsmerkmale zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Tabelle 8 Prozentualer Anteil der Patienten mit einer auf den Ausgangswert bezogenen Reduktion des Milzvolumens von $\geq 35\%$ in Woche 24 in COMFORT-I und in Woche 48 in COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Placebo (N=153)	Jakavi (N=144)	beste verfügbare Therapie (N=72)
Zeitpunkt	Woche 24		Woche 48	
Anzahl (%) der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95%-Konfidenz-Intervall	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
p-Wert	$< 0,0001$		$< 0,0001$	

Ein signifikant größerer Anteil der Patienten in der Jakavi-Gruppe erreichte im Vergleich mit dem Ausgangswert eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ (Tabelle 8), unabhängig davon, ob eine JAK2V617F-Mutation vorlag (Tabelle 9) oder an welchem Subtyp der Krankheit (primäre MF, Post-Polyzythaemia-vera-MF, Post-Essentielle-Thrombozythämie-MF) der Patient erkrankt war.

Tabelle 9 Prozentualer Anteil der Patienten mit einer auf den Ausgangswert bezogenen Reduktion des Milzvolumens von $\geq 35\%$ nach JAK-Mutationsstatus (Safety Set)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		beste verfügbare Therapie	
JAK-Mutationsstatus	positiv (N=113) n (%)	negativ (N=40) n (%)	positiv (N=121) n (%)	negativ (N=27) n (%)	positiv (N=110) n (%)	negativ (N=35) n (%)	positiv (N=49) n (%)	negativ (N=20) n (%)
Anzahl (%) der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Zeitpunkt	nach 24 Wochen				nach 48 Wochen			

Die Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes Ansprechen des Milzvolumens (Reduktion um $\geq 35\%$) auf eine Behandlung mit Jakavi für mindestens 24 Wochen lag bei 89% in COMFORT-I und bei 87% in COMFORT-II; bei 52% der Patienten in COMFORT-II wurde ein Ansprechen der Milz für mindestens 48 Wochen beibehalten.

In COMFORT-I erreichten 45,9% der Patienten in der Jakavi-Gruppe in Woche 24 eine auf den Ausgangswert bezogene Verbesserung von $\geq 50\%$ des Gesamt-Symptomwertes (ermittelt mit Hilfe des MFSAF-Tagebuchs v2.0) im Vergleich zu 5,3% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$ im Chi-Quadrat-Test). In Woche 24 betrug die mittlere Änderung des allgemeinen Gesundheitszustand-Wertes (ermittelt über EORTC QLQ-C30) +12,3 unter Jakavi und -3,4 unter Placebo ($p < 0,0001$).

In COMFORT-I lag, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 34,3 Monaten, die Sterberate bei Patienten, die in den Ruxolitinibarm randomisiert wurden, bei 27,1% gegenüber 35,1% bei Patienten, die in den Placeboarm randomisiert wurden; HR 0,687; 95%-KI 0,459; 1,029; $p=0,0668$.

In COMFORT-I lag, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 61,7 Monaten, die Sterberate bei Patienten, die in den Ruxolitinibarm randomisiert wurden, bei 44,5% (69 von 155 Patienten) gegenüber 53,2% (82 von 154) bei Patienten, die in den Placeboarm randomisiert wurden. Das

Sterberisiko im Ruxolitinibarm war im Vergleich zum Placeboarm um 31% verringert (HR 0,69; 95%-KI 0,50; 0,96; p=0,025).

In COMFORT-II lag, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 34,7 Monaten, die Sterberate bei Patienten, die in den Ruxolitinibarm randomisiert wurden, bei 19,9% gegenüber 30,1% bei Patienten, die in den Behandlungsarm mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) randomisiert wurden; HR 0,48; 95%-KI 0,28; 0,85; p=0,009. In beiden Studien basierten die niedrigeren Sterberaten, die im Ruxolitinibarm beobachtet wurden, hauptsächlich auf den Ergebnissen, die in den Post-Polycythaemia-vera- und Post-Essentielle-Thrombozythämie-Subgruppen gewonnen wurden.

In COMFORT-II lag, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55,9 Monaten, die Sterberate bei Patienten, die in den Ruxolitinibarm randomisiert wurden, bei 40,4% (59 von 146 Patienten) gegenüber 47,9% (35 von 73 Patienten) bei Patienten, die in den Behandlungsarm mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) randomisiert wurden. Das Sterberisiko im Ruxolitinibarm war im Vergleich zum BAT-Arm um 33% verringert (HR 0,67; 95%-KI 0,44; 1,02; p=0,062).

Polycythaemia vera

Eine randomisierte, nicht-verblindete, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie (RESPONSE) wurde mit 222 Patienten mit PV durchgeführt, die eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Hydroxycarbamid aufwiesen, definiert anhand der Kriterien, die von der internationalen Arbeitsgruppe des *European LeukemiaNet* (ELN) veröffentlicht wurden. 110 Patienten wurden in den Ruxolitinibarm und 112 Patienten in den Arm mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) randomisiert. Die Anfangsdosis Jakavi betrug 10 mg zweimal täglich. Die Dosen wurden dann basierend auf der Verträglichkeit und Wirksamkeit individuell angepasst, mit einer maximalen Dosis von 25 mg zweimal täglich. Die BAT wurde vom Prüfarzt entsprechend den Bedürfnissen eines jeden Patienten ausgewählt und umfasste Hydroxycarbamid (59,5%), Interferon/pegyierte Interferon (11,7%), Anagrelid (7,2%), Pipobroman (1,8%) und Beobachtung (15,3%).

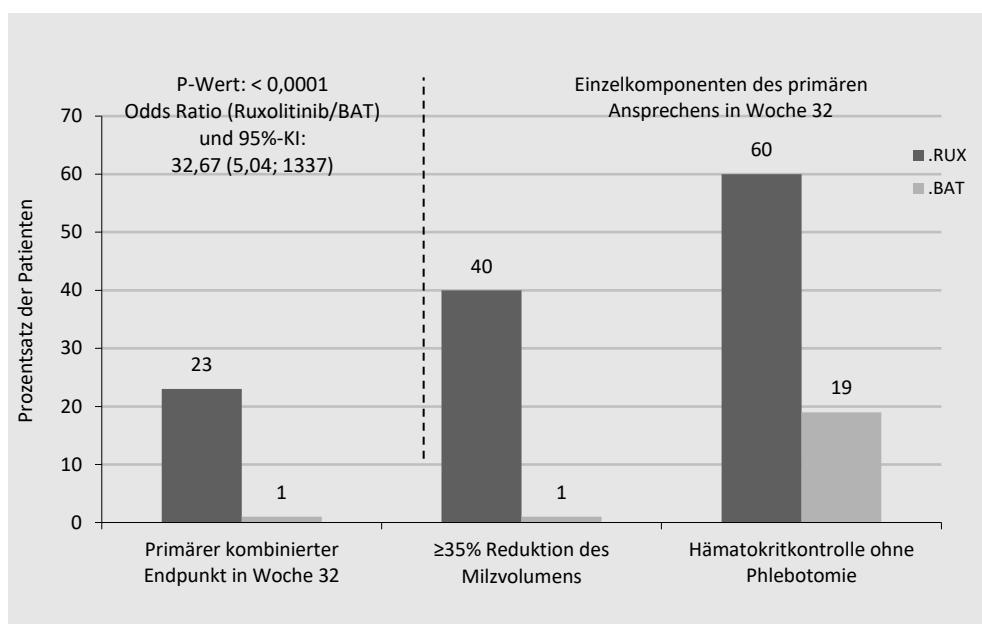
Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das mediane Alter betrug 60 Jahre (Spanne 33 bis 90 Jahre). Die Patienten im Ruxolitinibarm hatten die PV-Diagnose seit 8,2 Jahren im Median und hatten zuvor seit circa 3 Jahren im Median Hydroxycarbamid erhalten. Die meisten Patienten (> 80%) hatten mindestens zwei Phlebotomien in den letzten 24 Wochen vor der Voruntersuchung erhalten. Vergleichende Daten zum Langzeitüberleben und zur Inzidenz von Krankheitskomplikationen fehlen.

Der primäre kombinierte Endpunkt war der Anteil der Patienten, die sowohl ein Nichtvorliegen der Phlebotomie-Eignung (Hämatokrit-Kontrolle) und eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ gegenüber dem Ausgangswert in Woche 32 erreichten. Die Phlebotomie-Eignung war als ein Hämatokrit-Wert von > 45% definiert, d. h. mindestens 3 Prozentpunkte höher als der Ausgangs-Hämatokrit-Wert oder ein bestätigter Hämatokrit-Wert von > 48%, abhängig davon, welcher Wert niedriger war. Die wichtigsten sekundären Endpunkte umfassten den Anteil der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten und in Woche 48 progressionsfrei blieben, sowie der Anteil der Patienten, die eine vollständige hämatologische Remission in Woche 32 erreichten.

Die Studie erreichte ihr primäres Studienziel und ein höherer Anteil der Patienten in der Jakavi-Gruppe erreichte den kombinierten primären Endpunkt und jede seiner Einzelkomponenten. Signifikant mehr mit Jakavi behandelte Patienten (23%) erreichten ein primäres Ansprechen ($p < 0,0001$), verglichen mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) (0,9%). Eine Hämatokrit-Kontrolle wurde bei 60% der Patienten im Jakavi-Arm gegenüber 18,8% im BAT-Arm erreicht und eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ wurde bei 40% der Patienten im Jakavi-Arm gegenüber 0,9% im BAT-Arm erreicht (Abbildung 1).

Auch die beiden wichtigsten sekundären Endpunkte wurden erreicht. Der Anteil der Patienten, die eine vollständige hämatologische Remission erreichten, betrug 23,6% unter Jakavi gegenüber 8,0% unter BAT ($p=0,0013$) und der Anteil der Patienten, die ein dauerhaftes primäres Ansprechen in Woche 48 erreichten, betrug 20% unter Jakavi und 0,9% unter BAT ($p < 0,0001$).

Abbildung 1 Patienten, die den primären Endpunkt und Komponenten des primären Endpunkts in Woche 32 erreichten



Die Symptomlast wurde mit Hilfe des MPN-SAF-Gesamt-Symptomwertes (TSS) in Form eines elektronischen Patiententagebuchs bewertet, das 14 Fragen umfasste. In Woche 32 erreichten 49% bzw. 64% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten eine Reduktion um $\geq 50\%$ im TSS-14 bzw. TSS-5, verglichen mit nur 5% bzw. 11% der Patienten unter BAT.

Die Wahrnehmung eines Behandlungsnutzens wurde mit Hilfe des Patient Global Impression of Change (PGIC)-Fragebogens gemessen. 66% der mit Ruxolitinib behandelten Patienten gegenüber 19% der mit BAT behandelten Patienten berichteten bereits vier Wochen nach Beginn der Behandlung eine Verbesserung. Die Verbesserung der Wahrnehmung des Behandlungsnutzens war auch in Woche 32 bei mit Ruxolitinib behandelten Patienten höher (78% gegenüber 33%).

Zusätzliche Analysen wurden für die RESPONSE-Studie in Woche 80 und Woche 256 nach der Randomisierung durchgeführt, um die Dauerhaftigkeit des Ansprechens zu untersuchen. Von 25 Patienten, die in Woche 32 ein primäres Ansprechen erreicht hatten, waren 3 Patienten in Woche 80 und 6 Patienten in Woche 256 progredient. Die Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes Ansprechen von der 32. Woche bis zur 80. Woche bzw. 256. Woche betrug 92% bzw. 74% (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10 Dauerhaftigkeit des primären Ansprechens in der RESPONSE-Studie

	Woche 32	Woche 80	Woche 256
Primäres Ansprechen erreicht in Woche 32* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Patienten mit anhaltendem primären Ansprechen	n/a	22/25	19/25
Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes primäres Ansprechen	n/a	92%	74%

* Gemäß den Kriterien für den kombinierten Endpunkt des primären Ansprechens: Nichtvorliegen der Phlebotomie-Eignung (Hämatokrit-Kontrolle) und Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ im Vergleich zum Ausgangswert.
n/a: nicht zutreffend (*not applicable*)

Eine zweite randomisierte, nicht-verblindete, aktiv kontrollierte Phase-IIIb-Studie (RESPONSE 2) wurde mit 149 Patienten mit PV durchgeführt, die eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Hydroxycarbamid aufwiesen, aber keine tastbare Vergrößerung der Milz hatten. Der primäre Endpunkt, der definiert war als der Anteil der Patienten, die eine Hämatokrit-Kontrolle (Nichtvorliegen der Phlebotomie-Eignung) in Woche 28 aufwiesen, wurde erreicht (62,2% im Jakavi-Arm gegenüber 18,7% im BAT-Arm). Der wichtigste sekundäre Endpunkt, der definiert war als der Anteil der Patienten, die eine vollständige hämatologische Remission in Woche 28 aufwiesen, wurde ebenfalls erreicht (23,0% im Jakavi-Arm gegenüber 5,3% im BAT-Arm).

Graft-versus-Host-Erkrankung

Zwei randomisierte, unverblindefte, multizentrische Phase-III-Studien untersuchten Jakavi bei Patienten ab 12 Jahren mit akuter GvHD (REACH2) und chronischer GvHD (REACH3) nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (alloSHT) und unzureichendem Ansprechen auf Kortikosteroide und/oder andere systemische Therapien. Die Anfangsdosis von Jakavi betrug 10 mg zweimal täglich.

Akute Graft-versus-Host-Erkrankung

In REACH2 wurden 309 Patienten mit akuter, Kortikosteroid-refraktärer GvHD Grad II bis IV randomisiert im Verhältnis 1:1 Jakavi oder der BAT zugewiesen. Die Patienten wurden nach Schweregrad der akuten GvHD zum Zeitpunkt der Randomisierung stratifiziert. Die Kortikosteroid-Refraktärität war definiert als Progression nach mindestens 3 Tagen, fehlendes Ansprechen nach 7 Tagen oder misslungenes Ausschleichen der Kortikosteroide.

Die BAT wurde vom Prüfarzt individuell festgelegt und umfasste Antithymozytenglobulin (ATG), extrakorporale Photopherese (EKP), mesenchymale Stromazellen (MSZ), niedrig dosiertes Methotrexat (MTX), Mycophenolat-Mofetil (MMF), mTOR-Inhibitoren (Everolimus oder Sirolimus), Etanercept oder Infliximab.

Zusätzlich zu Jakavi oder der BAT konnten die Patienten eine unterstützende Standardversorgung nach allogener Stammzelltransplantation einschließlich antiinfektiver Arzneimittel und unterstützende Transfusionen erhalten. Gemäß den Leitlinien der Einrichtung wurde Ruxolitinib zusätzlich zur fortgesetzten Anwendung von Kortikosteroiden und/oder Calcineurin-Inhibitoren (CNI) wie Ciclosporin oder Tacrolimus und/oder topischen oder inhalativen Kortikosteroid-Therapien eingesetzt.

Patienten, die zuvor eine andere systemische Therapie als Kortikosteroide und CNI zur Behandlung der akuten GvHD erhalten hatten, waren für den Einschluss in die Studie geeignet. Zusätzlich zu Kortikosteroiden und CNI konnte die vorherige systemische Therapie gegen akute GvHD nur dann fortgeführt werden, wenn sie zur Prophylaxe (d. h. Behandlungsbeginn vor Diagnose der akuten GvHD) einer akuten GvHD gemäß gängiger medizinischer Praxis eingesetzt wurde.

Patienten unter BAT konnten nach Tag 28 zu Ruxolitinib wechseln, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllten:

- Ansprechen gemäß Definition des primären Endpunkts (vollständiges Ansprechen [*complete response*, CR] oder teilweises Ansprechen [*partial response*, PR]) an Tag 28 nicht erreicht; ODER
- Verlust des Ansprechens nach Tag 28 und Progressionskriterien erfüllt, gemischtes Ansprechen oder kein Ansprechen, das eine neue zusätzliche systemische immunsupprimierende Behandlung der akuten GvHD erforderlich macht, UND
- keine Anzeichen/Symptome einer chronischen GvHD.

Das Ausschleichen von Jakavi war bei Patienten mit Ansprechen auf die Behandlung nach der Visite an Tag 56 erlaubt.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 54 Jahre (Spanne 12 bis 73 Jahre).

Die Studie umfasste 2,9% jugendliche, 59,2% männliche und 68,9% weiße Patienten. Die meisten der aufgenommenen Patienten hatten eine maligne Grunderkrankung.

Der Schweregrad der akuten GvHD war Grad II bei 34% der Patienten im Jakavi-Arm und 34% der Patienten im BAT-Arm sowie Grad III bei 46% bzw. 47% der Patienten und Grad IV bei 20% bzw. 19% der Patienten.

Gründe für das unzureichende Ansprechen der Patienten auf Kortikosteroide in den Jakavi- und BAT-Armen waren i) mangelndes Ansprechen nach 7-tägiger Behandlung mit Kortikosteroiden (46,8% bzw. 40,6%), ii) misslungenes Ausschleichen der Kortikosteroide (30,5% bzw. 31,6%) oder iii) Krankheitsprogression nach 3 Tagen Behandlung (22,7% bzw. 27,7%).

Unter allen Patienten waren die am häufigsten von der akuten GvHD betroffenen Organe die Haut (54,0%) und der untere Gastrointestinaltrakt (68,3%). Im Jakavi-Arm hatten mehr Patienten eine akute GvHD mit Haut- (60,4%) und Leberbeteiligung (23,4%) als im BAT-Arm (Haut: 47,7% und Leber: 16,1%).

Die am häufigsten angewendeten vorherigen systemischen Therapien gegen die akute GvHD waren Kortikosteroide + CNI (49,4% im Jakavi-Arm und 49,0% im BAT-Arm).

Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) an Tag 28, definiert als Anteil der Patienten im jeweiligen Arm mit vollständigem Ansprechen (CR) oder teilweisem Ansprechen (PR) ohne Bedarf zusätzlicher systemischer Therapien aufgrund einer früheren Progression, gemischem Ansprechen oder keinem Ansprechen laut Prüfarztbeurteilung gemäß den Kriterien von Harris et al. (2016).

Wichtigster sekundärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die an Tag 28 eine CR oder PR erreichten und die CR oder PR bis Tag 56 aufrechterhielten.

REACH2 erreichte ihr Hauptziel. Die ORR an Tag 28 der Behandlung war im Jakavi-Arm (62,3%) größer als im BAT-Arm (39,4%). Zwischen den Behandlungsarmen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied (stratifizierter Cochrane-Mantel-Haenszel-Test $p < 0,0001$, zweiseitig, OR: 2,64; 95%-KI: 1,65; 4,22).

Im Jakavi-Arm war außerdem der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (34,4%) größer als im BAT-Arm (19,4%).

Die ORR an Tag 28 betrug im Jakavi-Arm 76% bei GvHD Grad II, 56% bei GvHD Grad III und 53% bei GvHD Grad IV und im BAT-Arm 51% bei GvHD Grad II, 38% bei GvHD Grad III und 23% bei GvHD Grad IV.

Unter den Non-Respondern an Tag 28 hatten 2,6% der Patienten im Jakavi-Arm und 8,4% der Patienten im BAT-Arm eine Krankheitsprogression.

Die Gesamtergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11 Gesamtansprechrate an Tag 28 in REACH2

	Jakavi N=154		BAT N=155	
	n (%)	95%-KI	n (%)	95%-KI
Gesamtansprechen	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95%-KI)			2,64 (1,65; 4,22)	
p-Wert (zweiseitig)			$p < 0,0001$	
Vollständiges Ansprechen	53 (34,4)		30 (19,4)	
Teilweises Ansprechen	43 (27,9)		31 (20,0)	

Auf der Grundlage der primären Datenanalyse erreichte die Studie ihren wichtigsten sekundären Endpunkt. Die dauerhafte ORR an Tag 56 betrug 39,6% (95%-KI: 31,8; 47,8) im Jakavi-Arm und 21,9% (95%-KI: 15,7; 29,3) im BAT-Arm. Zwischen den beiden Behandlungsarmen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 2,38; 95%-KI: 1,43; 3,94; p=0,0007). Der Anteil der Patienten mit CR betrug 26,6% im Jakavi-Arm und 16,1% im BAT-Arm. Insgesamt wechselten 49 (31,6%) der Patienten, die zunächst in den BAT-Arm randomisiert wurden, in den Jakavi-Arm.

Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung

In REACH3 wurden 329 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Kortikosteroid-refraktärer chronischer GvHD randomisiert im Verhältnis 1:1 Jakavi oder der BAT zugewiesen. Die Patienten wurden nach Schweregrad der chronischen GvHD zum Zeitpunkt der Randomisierung stratifiziert. Die Kortikosteroid-Refraktärität war definiert als fehlendes Ansprechen oder Krankheitsprogression nach 7 Tagen, über 4 Wochen persistierende Krankheit oder zweimal misslungenes Ausschleichen der Kortikosteroide.

Die BAT wurde vom Prüfarzt individuell festgelegt und umfasste extrakorporale Photopherese (EKP), niedrig dosiertes Methotrexat (MTX), Mycophenolat-Mofetil (MMF), mTOR-Inhibitoren (Everolimus oder Sirolimus), Infliximab, Rituximab, Pentostatin, Imatinib oder Ibrutinib.

Zusätzlich zu Jakavi oder der BAT konnten die Patienten eine unterstützende Standardversorgung nach allogener Stammzelltransplantation einschließlich antiinfektiver Arzneimittel und unterstützende Transfusionen erhalten. Die fortgesetzte Anwendung von Kortikosteroiden und CNI wie Ciclosporin oder Tacrolimus und topische oder inhalative Kortikosteroid-Therapien waren je nach Leitlinien der Einrichtung zugelassen.

Patienten, die zuvor eine andere systemische Therapie als Kortikosteroide und/oder CNI zur Behandlung der chronischen GvHD erhalten hatten, waren für den Einschluss in die Studie geeignet. Zusätzlich zu Kortikosteroiden und CNI konnte die vorherige systemische Therapie gegen chronische GvHD nur dann fortgesetzt werden, wenn sie zur Prophylaxe (d. h. Behandlungsbeginn vor Diagnose der chronischen GvHD) einer chronischen GvHD gemäß gängiger medizinischer Praxis eingesetzt wurde.

Patienten unter der BAT konnten ab Tag 169 aufgrund von Krankheitsprogression, gemischtem Ansprechen oder unverändertem Ansprechen aufgrund einer Toxizität der BAT oder einem Schub der chronischen GvHD zu Ruxolitinib wechseln.

Die Wirksamkeit bei Patienten beim Übergang von aktiver akuter GvHD zu chronischer GvHD ohne Ausschleichen von Kortikosteroiden und anderen systemischen Therapien ist nicht bekannt. Die Wirksamkeit bei akuter oder chronischer GvHD nach Infusion von Spenderlymphozyten und bei Patienten mit Unverträglichkeit der Steroidbehandlung ist nicht bekannt.

Das Ausschleichen von Jakavi war nach der Visite an Tag 169 erlaubt.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 49 Jahre (Spanne 12 bis 76 Jahre). Die Studie umfasste 3,6% jugendliche, 61,1% männliche und 75,4% weiße Patienten. Die meisten der aufgenommenen Patienten hatten eine maligne Grunderkrankung.

Der Schweregrad bei Diagnose der Kortikosteroid-refraktären chronischen GvHD war zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen, wobei 41% der Patienten im Jakavi-Arm und 45% der Patienten im BAT-Arm eine mittelschwere und 59% der Patienten im Jakavi-Arm und 55% der Patienten im BAT-Arm eine schwere Erkrankung hatten.

Das unzureichende Ansprechen der Patienten auf Kortikosteroide im Jakavi- bzw. BAT-Arm war charakterisiert durch i) mangelndes Ansprechen oder Krankheitsprogression nach mindestens 7-tägiger Behandlung mit Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 mg Prednison-Äquivalente pro kg und Tag

(37,6% bzw. 44,5%), ii) persistierende Krankheit nach 4 Wochen unter 0,5 mg/kg/Tag (35,2% bzw. 25,6%) oder iii) Kortikosteroid-Abhängigkeit (27,3% bzw. 29,9%).

Unter allen Patienten wiesen 73% und 45% der Patienten im Jakavi-Arm eine Haut- bzw. Lungenbeteiligung auf, verglichen mit 69% bzw. 41% der Patienten im BAT-Arm.

Die am häufigsten angewendeten vorherigen systemischen Therapien gegen die chronische GvHD waren Kortikosteroide allein (43% im Jakavi-Arm und 49% im BAT-Arm) sowie Kortikosteroide + CNI (41% der Patienten im Jakavi-Arm und 42% im BAT-Arm).

Primärer Endpunkt war die ORR an Tag 169, definiert als Anteil der Patienten im jeweiligen Arm mit CR oder PR ohne Bedarf zusätzlicher systemischer Therapien aufgrund einer früheren Progression, gemischtetem Ansprechen oder keinem Ansprechen laut Prüfarztbeurteilung gemäß den Kriterien der National Institutes of Health (NIH).

Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war das Überleben ohne Therapieversagen (*failure free survival*, FFS), ein zusammengesetzter Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt, der das zuerst auftretende der folgenden Ereignisse beinhaltet: i) Rezidiv oder erneutes Auftreten der Grunderkrankung oder Tod aufgrund der Grunderkrankung, ii) nicht-rezidivbedingte Mortalität oder iii) Aufnahme einer zusätzlichen oder Einleitung einer anderen systemischen Therapie der chronischen GvHD.

REACH3 erreichte ihr Hauptziel. Zum Zeitpunkt der Primäranalyse (Datenschnitt am 08. Mai 2020) war die ORR in Woche 24 im Jakavi-Arm (49,7%) größer als im BAT-Arm (25,6%). Zwischen den Behandlungsarmen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied (stratifizierter Cochrane-Mantel-Haenszel-Test $p < 0,0001$, zweiseitig, OR: 2,99; 95%-KI: 1,86; 4,80). Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

Unter den Non-Respondern an Tag 169 hatten 2,4% der Patienten im Jakavi-Arm und 12,8% der Patienten im BAT-Arm eine Krankheitsprogression.

Tabelle 12 Gesamtansprechraten an Tag 169 in REACH3

	Jakavi N=165		BAT N=164	
	n (%)	95%-KI	n (%)	95%-KI
Gesamtansprechen	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95%-KI)	2,99 (1,86; 4,80)			
p-Wert (zweiseitig)	$p < 0,0001$			
Vollständiges Ansprechen	11 (6,7)		5 (3,0)	
Teilweises Ansprechen	71 (43,0)		37 (22,6)	

Der wichtigste sekundäre Endpunkt, FFS, zeigte für Jakavi eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 63% gegenüber BAT (HR: 0,370; 95%-KI: 0,268; 0,510, $p < 0,0001$). Nach 6 Monaten war die Mehrzahl der FFS-Ereignisse die „Aufnahme einer zusätzlichen oder Einleitung einer anderen systemischen Therapie der chronischen GvHD“ (die Wahrscheinlichkeit für dieses Ereignis betrug 13,4% im Jakavi-Arm und 48,5% im BAT-Arm). Die Ergebnisse für „Rezidiv der Grunderkrankung“ und „nicht-rezidivbedingte Mortalität (non-relapse mortality, NRM)“ betragen 2,46% bzw. 2,57% im Jakavi-Arm und 9,19% bzw. 4,46% im BAT-Arm. Für die NRM allein wurde kein Unterschied in der kumulativen Inzidenz zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Jakavi eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von MF und PV gewährt. Bei pädiatrischen GvHD-Patienten im Alter von über 2 Jahren werden die Sicherheit und Wirksamkeit von Jakavi durch Evidenz aus den randomisierten Phase-III-Studien REACH2 und REACH3 sowie der offenen, einarmigen Phase-II-Studien REACH4 und REACH5 unterstützt (siehe

Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen). Das einarmige Design lässt keine Rückschlüsse auf den Beitrag von Ruxolitinib zur Gesamtwirksamkeit zu.

Akute Graft-versus-Host-Erkrankung

In REACH4 wurden 45 pädiatrische Patienten mit akuter GvHD Grad II bis IV mit Jakavi und Kortikosteroiden +/- CNI behandelt, um die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Jakavi zu untersuchen. Die Patienten wurden je nach Alter in 4 Gruppen eingeteilt (Gruppe 1 [\geq 12 Jahre bis < 18 Jahre, N=18], Gruppe 2 [\geq 6 Jahre bis < 12 Jahre, N=12], Gruppe 3 [\geq 2 Jahre bis < 6 Jahre, N=15] und Gruppe 4 [\geq 28 Tage bis < 2 Jahre, N=0]). Die getesteten Dosen waren 10 mg zweimal täglich für Gruppe 1, 5 mg zweimal täglich für Gruppe 2 und 4 mg/m² zweimal täglich für Gruppe 3. Die Patienten wurden 24 Wochen lang oder bis zum Therapieabbruch behandelt. Jakavi wurde entweder als 5-mg-Tablette oder als Kapsel/Lösung zum Einnehmen für pädiatrische Patienten < 12 Jahre verabreicht.

Die Patienten wurden entweder mit steroid-refraktärem oder therapienaivem Krankheitsstatus in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder gemäß der institutionellen Kriterien als steroid-refraktär eingestuft oder sie wurden durch ärztliche Entscheidung als steroid-refraktär eingestuft, wenn keine institutionellen Kriterien vorlagen. Sie durften neben Kortikosteroiden nicht mehr als eine zusätzliche vorherige systemische Behandlung gegen akute GvHD erhalten haben. Die Patienten galten als therapienaiv, wenn sie keine vorherige systemische Behandlung gegen akute GvHD erhalten hatten (mit Ausnahme einer maximal 72 Stunden dauernden vorherigen systemischen Kortikosteroidtherapie mit Methylprednisolon oder einem Äquivalent nach dem Auftreten der akuten GvHD). Zusätzlich zu Jakavi wurden die Patienten mit systemischen Kortikosteroiden und/oder CNI (Cyclosporin oder Tacrolimus) behandelt und es waren auch topische Kortikosteroidtherapien gemäß den institutionellen Leitlinien zulässig. In REACH4 erhielten 40 Patienten (88,9%) CNI als Begleittherapie. Die Patienten konnten auch eine standardmäßige Supportivtherapie im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation erhalten, einschließlich Antiinfektiva und der Gabe von Transfusionen. Jakavi sollte bei fehlendem Ansprechen auf die Behandlung der akuten GvHD am Tag 28 abgesetzt werden.

Das Ausschleichen von Jakavi war ab der Visite an Tag 56 erlaubt.

62,2% (n=28) der Patienten waren männlich und 37,8% (n=17) weiblich. Insgesamt 27 Patienten (60,0%) hatten eine maligne Grunderkrankung, am häufigsten eine Leukämie (26 Patienten, 57,8%). Von den 45 pädiatrischen Patienten, die an der REACH4 teilnahmen, hatten 13 (28,9%) eine therapienaive akute GvHD und 32 (71,1%) eine steroid-refraktäre akute GvHD. Bei Studienbeginn hatten 64,4% der Patienten eine akute GvHD vom Grad II, 26,7% eine vom Grad III und 8,9% eine vom Grad IV.

Die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) am Tag 28 (primärer Wirksamkeitsendpunkt) betrug in REACH4 für alle Patienten 84,4% (90%-KI: 72,8; 92,5), wobei 48,9% der Patienten eine CR und 35,6% der Patienten eine PR aufwiesen. Bezogen auf den Krankheitsstatus vor der Behandlung lag die ORR am Tag 28 für die steroid-refraktären Patienten bei 90,6%.

Die Rate der dauerhaften ORR am Tag 56 (wichtigster sekundärer Endpunkt), gemessen am Anteil der Patienten, die am Tag 28 eine CR oder PR erreichten und diese am Tag 56 beibehielten, betrug 66,7% bei allen REACH4-Patienten und 68,8% bei steroid-refraktären Patienten.

Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung

In REACH5 wurden 45 pädiatrische Patienten mit mittelschwerer oder schwerer chronischer GvHD mit Jakavi und Kortikosteroiden +/- CNI behandelt, um die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Jakavi zu untersuchen. Die Patienten wurden je nach Alter in 4 Gruppen eingeteilt (Gruppe 1 [\geq 12 Jahre bis < 18 Jahre, N=22], Gruppe 2 [\geq 6 Jahre bis < 12 Jahre, N=16], Gruppe 3 [\geq 2 Jahre bis < 6 Jahre, N=7] und Gruppe 4 [\geq 28 Tage bis < 2 Jahre, N=0]). Die getesteten Dosen waren 10 mg zweimal täglich für Gruppe 1, 5 mg zweimal täglich für Gruppe 2 und 4 mg/m² zweimal täglich für Gruppe 3. Die Patienten wurden 39 Zyklen/156 Wochen lang oder bis zum

Therapieabbruch behandelt. Jakavi wurde entweder als 5-mg-Tablette oder als Lösung zum Einnehmen für pädiatrische Patienten < 12 Jahre verabreicht.

Die Patienten wurden entweder mit steroid-refraktärem oder therapienaivem Krankheitsstatus in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder gemäß der institutionellen Kriterien als steroid-refraktär eingestuft oder sie wurden durch ärztliche Entscheidung als steroid-refraktär eingestuft, wenn keine institutionellen Kriterien vorlagen. Sie durften neben Kortikosteroiden weitere vorherige systemische Behandlungen gegen chronische GvHD erhalten haben. Die Patienten galten als therapienaiv, wenn sie keine vorherige systemische Behandlung gegen chronische GvHD erhalten hatten (mit Ausnahme einer maximal 72 Stunden dauernden vorherigen systemischen Kortikosteroidtherapie mit Methylprednisolon oder einem Äquivalent nach dem Auftreten der chronischen GvHD). Zusätzlich zu Jakavi durften die Patienten weiterhin mit systemischen Kortikosterooiden und/oder CNI (Cyclosporin oder Tacrolimus) behandelt werden und es waren auch topische Kortikosteroidtherapien gemäß den institutionellen Leitlinien zulässig. In REACH5 erhielten 23 Patienten (51,1%) CNI als Begleittherapie. Die Patienten konnten auch eine standardmäßige Supportivtherapie im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation erhalten, einschließlich Antiinfektiva und der Gabe von Transfusionen. Jakavi sollte bei fehlendem Ansprechen auf die Behandlung der chronischen GvHD am Tag 169 abgesetzt werden.

Das Ausschleichen von Jakavi war ab der Visite an Tag 169 erlaubt.

64,4% (n=29) der Patienten waren männlich und 35,6% (n=16) weiblich. Bei 30 Patienten (66,7%) lag vor der Transplantation eine maligne Erkrankung vor, am häufigsten eine Leukämie (27 Patienten, 60%).

Von den 45 pädiatrischen Patienten, die an der REACH5 teilnahmen, hatten 17 (37,8%) Patienten eine therapienaive chronische GvHD und 28 (62,2%) Patienten eine steroid-refraktäre chronische GvHD. Die Erkrankung war bei 62,2% der Patienten schwer und bei 37,8% der Patienten mittelschwer. Bei 31 (68,9%) Patienten war die Haut, bei 18 (40%) Patienten der Mund und bei 14 (31,1%) Patienten die Lunge mitbetroffen.

Die ORR an Tag 169 (primärer Wirksamkeitsendpunkt) lag für alle pädiatrischen REACH5-Patienten bei 40% (90%-KI: 27,7; 53,3) und für steroid-refraktäre Patienten bei 39,3%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ruxolitinib ist gemäß dem Biopharmazeutischen Klassifizierungssystem (BCS) ein Klasse-I-Molekül mit einem hohen Permeationsvermögen, hoher Löslichkeit und raschen Auflösungsmerkmalen. In klinischen Studien wird Ruxolitinib nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) etwa 1 Stunde nach Einnahme erreicht wird. Auf Grundlage einer Massen-Gleichgewichtsstudie beim Menschen wird die orale Resorption von Ruxolitinib als Ruxolitinib oder als Metaboliten, die sich durch einen First-Pass-Effekt bilden, mit 95% oder größer angegeben. Die mittlere C_{max} von Ruxolitinib und die Gesamtexposition (AUC) erhöhten sich bei Einzeldosen von 5 bis 200 mg proportional. Nach Gabe mit einer fettrichen Mahlzeit kam es zu keinen klinisch relevanten Änderungen in der Pharmakokinetik von Ruxolitinib. Bei Gabe mit einer fettrichen Mahlzeit wurde die mittlere C_{max} mäßig reduziert (24%), während die mittlere AUC nahezu unverändert blieb (Anstieg um 4%).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt etwa 75 Liter bei MF- und PV-Patienten, 67,5 Liter bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit akuter GvHD und 60,9 Liter bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit chronischer GvHD. Bei pädiatrischen Patienten mit akuter oder chronischer GvHD und einer Körperoberfläche (KOF) unter 1 m² beträgt das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State etwa 30 Liter. Bei klinisch relevanten Ruxolitinib-

Konzentrationen beträgt die Bindung an Plasmaproteine, vor allem Albumin, *in vitro* ungefähr 97%. Eine Ganzkörper-Radiographie-Studie an Ratten zeigte, dass Ruxolitinib die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet.

Biotransformation

Ruxolitinib wird hauptsächlich über CYP3A4 (> 50%), mit zusätzlicher Beteiligung von CYP2C9, metabolisiert. Die Ausgangssubstanz ist die vorherrschende Form im menschlichen Plasma, die etwa 60% des Wirkstoffs im Blutkreislauf darstellt. Zwei aktive Hauptmetaboliten sind im Plasma vorhanden, die 25% bzw. 11% der AUC der Ausgangssubstanz entsprechen. Diese Metaboliten besitzen die Hälfte bis ein Fünftel der auf JAK bezogenen pharmakologischen Aktivität der Ausgangssubstanz. Die Gesamtheit aller aktiven Metaboliten trägt mit 18% zum pharmakodynamischen Gesamteffekt von Ruxolitinib bei. *In-vitro*-Studien zufolge führt Ruxolitinib in klinisch relevanten Konzentrationen zu keiner Hemmung von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4 und ist kein potenter Induktor von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. *In-vitro*-Daten weisen darauf hin, dass Ruxolitinib möglicherweise P-gp und BCRP hemmt.

Elimination

Ruxolitinib wird hauptsächlich durch Metabolisierung eliminiert. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Ruxolitinib beträgt ungefähr 3 Stunden. Nach einer oralen Einzeldosis von [¹⁴C]-markiertem Ruxolitinib bei gesunden erwachsenen Probanden erfolgte die Elimination hauptsächlich durch Metabolisierung, wobei 74% der Radioaktivität im Urin und 22% über die Fäzes ausgeschieden wurden. Weniger als 1% der gesamten ausgeschiedenen Radioaktivität war auf den unveränderten Wirkstoff zurückzuführen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Dosisproportionalität wurde in Studien mit Einzel- und Mehrfachdosen nachgewiesen.

Besondere Patientenpopulationen

Einfluss von Alter, Geschlecht und Ethnie

Basierend auf Studien bei gesunden Probanden wurde hinsichtlich des Geschlechts und der Ethnie kein relevanter Unterschied in der Pharmakokinetik von Ruxolitinib beobachtet.

Populationspharmakokinetik

In einer populationspharmakokinetischen Untersuchung bei MF-Patienten gab es keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen oraler Clearance und Alter oder Ethnie der Patienten. Bei MF-Patienten lag die vorhergesagte orale Clearance bei Frauen bei 17,7 l/h und bei Männern bei 22,1 l/h, bei einer interindividuellen Variabilität von 39%. Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Untersuchung bei PV-Patienten lag die Clearance bei PV-Patienten bei 12,7 l/h, bei einer interindividuellen Variabilität von 42%, und es gab keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen oraler Clearance und Geschlecht, Alter oder Ethnie der Patienten. Die Clearance betrug 10,4 l/h bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit akuter GvHD und 7,8 l/h bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit chronischer GvHD, bei einer interindividuellen Variabilität von 49%. Bei pädiatrischen Patienten mit akuter oder chronischer GvHD und einer KOF unter 1 m² lag die Clearance zwischen 6,5 und 7 l/h. Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Untersuchung der GvHD-Patienten gab es keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen oraler Clearance und Geschlecht, Alter oder ethnische Herkunft der Patienten. Bei einer Dosis von 10 mg zweimal täglich war die Exposition bei GvHD-Patienten mit einer geringen KOF erhöht. Bei Probanden mit einer KOF von 1 m², 1,25 m² und 1,5 m² war die vorhergesagte mittlere Exposition (AUC) um 31%, 22% bzw. 12% höher als bei einem durchschnittlichen Erwachsenen (1,79 m²).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Jakavi bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren mit MF und PV ist nicht nachgewiesen.

Wie bei erwachsenen Patienten mit GvHD wurde Ruxolitinib bei pädiatrischen Patienten mit GvHD nach oraler Einnahme rasch resorbiert. Eine Dosierung von zweimal täglich 5 mg bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren führte zu einer vergleichbaren Exposition wie eine Dosierung von zweimal täglich 10 mg bei Jugendlichen und Erwachsenen mit akuter und chronischer GvHD, was den Exposure-Matching-Ansatz bestätigt, der im Rahmen der Extrapolation angewendet wurde. Bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit akuter und chronischer GvHD wurde mittels des Exposure-Matching-Ansatzes eine Dosis von 8 mg/m² zweimal täglich vorgeschlagen.

Ruxolitinib wurde bei Kindern unter 2 Jahren mit akuter oder chronischer GvHD nicht untersucht. Daher wurden Modelle, die altersbedingte Aspekte bei jüngeren Patienten berücksichtigen, zur Vorhersage der Exposition bei diesen Patienten auf der Grundlage der Daten von erwachsenen Patienten verwendet.

Eine gepoolte populationspharmakokinetische Analyse bei pädiatrischen Patienten mit akuter oder chronischer GvHD ergab, dass die Clearance von Ruxolitinib mit abnehmender KOF abnimmt. Nach Korrektur des KOF-Effekts hatten andere demografische Faktoren wie Alter, Körpergewicht und Body-Mass-Index keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Exposition von Ruxolitinib.

Nierenfunktionsstörung

Die Nierenfunktion wurde über die MDRD-Formel (*Modification of Diet in Renal Disease*) und das Kreatinin im Urin bestimmt. Nach einer Einzeldosis von 25 mg Ruxolitinib war bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen unterschiedlicher Schweregrade und bei solchen mit normaler Nierenfunktion die Ruxolitinib-Exposition vergleichbar. Allerdings tendierten die AUC-Werte der Ruxolitinib-Metaboliten im Plasma dazu, bei zunehmendem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung anzusteigen, und sie waren bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen am deutlichsten erhöht. Es ist nicht bekannt, ob die erhöhte Metaboliten-Exposition ein Sicherheitsbedenken darstellt. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und mit einer Nierenerkrankung im Endstadium wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Die ausschließliche Einnahme an Dialysetagen reduziert die Metaboliten-Exposition, aber auch den pharmakodynamischen Effekt, vor allem an den Tagen zwischen der Dialyse.

Leberfunktionsstörung

Nach einer Einzeldosis von 25 mg Ruxolitinib bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen unterschiedlicher Schweregrade war die mittlere AUC für Ruxolitinib bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion um 87%, 28% bzw. 65% erhöht. Es war kein klarer Zusammenhang zwischen der AUC und dem Schweregrad der Leberfunktionsstörung (gemäß Child-Pugh-Kriterien) erkennbar. Die terminale Eliminationshalbwertszeit war bei Patienten mit Leberfunktionsstörung im Vergleich zur Kontrollgruppe mit gesunden Probanden verlängert (4,1 bis 5,0 Stunden gegenüber 2,8 Stunden). Bei MF- und PV-Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine Dosisreduzierung von ungefähr 50% empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei GvHD-Patienten mit Leberfunktionsstörung ohne Bezug zur GvHD sollte die Anfangsdosis von Ruxolitinib um 50% verringert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ruxolitinib wurde in Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität und in einer Studie zum kanzerogenen Potenzial untersucht. In Studien mit wiederholter Gabe waren Knochenmark, peripheres Blut und lymphatisches Gewebe Zielorgane der pharmakologischen Wirkung von Ruxolitinib. Bei Hunden wurden Infektionen beobachtet, die im Allgemeinen mit einer Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Im Rahmen einer Telemetrie-Studie an Hunden wurde eine unerwünschte Senkung des Blutdrucks

zusammen mit einem Anstieg der Herzfrequenz beobachtet, und in einer respiratorischen Studie an Ratten wurde eine unerwünschte Senkung im Minutenvolumen beobachtet. In den Hunde- und Rattenstudien waren die Dosisgrenzen (basierend auf ungebundenem C_{max}), bei denen es zu keinen schädlichen Wirkungen kam, 15,7-fach bzw. 10,4-fach höher als die für den Menschen maximal empfohlene Dosis von 25 mg zweimal täglich. Bei einer Bewertung der neuropharmakologischen Wirkungen von Ruxolitinib wurden keine Effekte beobachtet.

In Studien bei juvenilen Ratten hatte die Verabreichung von Ruxolitinib Auswirkungen auf das Wachstum und die Knochenmaße. Ein vermindertes Knochenwachstum wurde bei Dosen ≥ 5 mg/kg/Tag beobachtet, wenn die Behandlung an Tag 7 nach der Geburt begann (vergleichbar mit einem Neugeborenen), und bei ≥ 15 mg/kg/Tag, wenn die Behandlung an den Tagen 14 oder 21 nach der Geburt begann (vergleichbar mit einem Kind von 1 bis 3 Jahren). Frakturen und ein vorzeitiges Absterben von Ratten wurden bei Dosen ≥ 30 mg/kg/Tag beobachtet, wenn die Behandlung an Tag 7 nach der Geburt begonnen wurde. Basierend auf der freien AUC betrug die Exposition beim NOAEL (*no observed adverse effect level*) bei juvenilen Ratten, die bereits an Tag 7 nach der Geburt behandelt wurden, das 0,3-Fache der humantherapeutischen Exposition bei 25 mg zweimal täglich, während reduziertes Knochenwachstum und Frakturen bei Expositionen auftraten, die dem 1,5- bzw. 13-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei 25 mg zweimal täglich entsprachen. Die Auswirkungen waren im Allgemeinen schwerwiegender, wenn die Verabreichung früher nach der Geburt begonnen wurde. Abgesehen von der Knochenentwicklung waren die Auswirkungen von Ruxolitinib bei juvenilen Ratten ähnlich wie bei adulten Ratten. Juvenile Ratten reagieren empfindlicher als adulte Ratten auf die Toxizität von Ruxolitinib.

In Studien am Tier verringerte Ruxolitinib das fetale Gewicht und ließ den post-implantären Verlust ansteigen. An Ratten und Kaninchen konnte kein teratogener Effekt nachgewiesen werden. Jedoch war die Expositionsspanne im Vergleich zur höchsten klinischen Dosis gering und aus diesem Grund sind die Ergebnisse von eingeschränkter Bedeutung für den Menschen. Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht beobachtet. In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie wurde eine leicht verlängerte Trächtigkeitsdauer, eine reduzierte Zahl an Implantationsorten in der Gebärmutter und eine verringerte Zahl an geborenen Welpen beobachtet. Bei den Welpen wurde ein verringertes durchschnittliches initiales Körpergewicht und eine kurze Phase einer verringerten mittleren Körpergewichtszunahme beobachtet. Bei säugenden Ratten wurden Ruxolitinib und/oder seine Metaboliten mit einer 13-fach höheren Konzentration als in der mütterlichen Plasmakonzentration in die Milch abgegeben. Ruxolitinib war weder mutagen noch klastogen. Ruxolitinib zeigte im transgenen Tg-rasH2-Mausmodell keine kanzerogene Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Povidon (K30)
Hyprolose (300 - 600 cP)
Lactose-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 14 oder 56 Tabletten oder Bündelpackungen mit 168 (3 Packungen mit je 56) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Packungstypen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Jakavi 5 mg Tabletten
EU/1/12/773/004-006

Jakavi 10 mg Tabletten
EU/1/12/773/014-016

Jakavi 15 mg Tabletten
EU/1/12/773/007-009

Jakavi 20 mg Tabletten
EU/1/12/773/010-012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. August 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jakavi 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 5 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

60 ml Lösung zum Einnehmen in der Flasche enthalten 300 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 150 mg Propylenglycol, 1,2 mg Methyl(4-hydroxybenzoat) und 0,4 mg Propyl(4-hydroxybenzoat) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare, farblose bis hellgelbe Lösung, die einige kleine farblose Partikel oder eine geringe Menge an Bodensatz enthalten kann.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)

Akute GvHD
Jakavi wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen und von Kindern und Jugendlichen im Alter von 28 Tagen und älter mit akuter Graft-versus-Host-Erkrankung, die unzureichend auf Kortikosteroide oder andere systemische Therapien ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

Chronische GvHD

Jakavi wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen und von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten und älter mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung, die unzureichend auf Kortikosteroide oder andere systemische Therapien ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung mit Jakavi sollte nur durch einen Arzt, der Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs hat, eingeleitet werden.

Vor Beginn der Therapie mit Jakavi muss ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, durchgeführt werden.

Ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, sollte alle 2 bis 4 Wochen durchgeführt werden, bis die Dosisinstellung beendet ist, und anschließend jeweils dann, wenn klinisch erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis von Jakavi bei akuter oder chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) ist abhängig vom Alter (siehe Tabellen 1 und 2):

Tabelle 1 Anfangsdosen bei akuter Graft-versus-Host-Erkrankung

Altersgruppe	Anfangsdosis
12 Jahre und älter	10 mg / 2 ml zweimal täglich
6 Jahre bis unter 12 Jahre	5 mg / 1 ml zweimal täglich
28 Tage bis unter 6 Jahre	8 mg/m ² zweimal täglich (siehe Tabelle 3)

Tabelle 2 Anfangsdosen bei chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung

Altersgruppe	Anfangsdosis
12 Jahre und älter	10 mg / 2 ml zweimal täglich
6 Jahre bis unter 12 Jahre	5 mg / 1 ml zweimal täglich
6 Monate bis unter 6 Jahre	8 mg/m ² zweimal täglich (siehe Tabelle 3)

Die Anfangsdosen bei GvHD können entweder als Tabletten für Patienten, die Tabletten im Ganzen schlucken können, oder als Lösung zum Einnehmen verabreicht werden.

Die Menge an Jakavi, die bei einer Anfangsdosis von 8 mg/m² zweimal täglich bei Patienten unter 6 Jahren verabreicht werden muss, ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3 Volumen der Jakavi Lösung zum Einnehmen (5 mg/ml), die bei Patienten unter 6 Jahren bei einer Anfangsdosis von 8 mg/m² zweimal täglich zu verabreichen ist

Körperoberfläche (KOF) (m ²)		Volumen (ml)
Min	Max	
0,16	0,21	0,3
0,22	0,28	0,4
0,29	0,34	0,5
0,35	0,40	0,6
0,41	0,46	0,7
0,47	0,53	0,8
0,54	0,59	0,9
0,60	0,65	1,0
0,66	0,71	1,1
0,72	0,78	1,2
0,79	0,84	1,3
0,85	0,90	1,4
0,91	0,96	1,5
0,97	1,03	1,6
1,04	1,09	1,7
1,10	1,15	1,8

Jakavi kann zusätzlich zu Kortikosteroiden und/oder Calcineurin-Inhibitoren (CNI) eingesetzt werden.

Dosisanpassungen

Dosisanpassungen sollten nach Wirksamkeit und Sicherheit erfolgen.

Bei GvHD-Patienten mit Thrombozytopenie, Neutropenie oder erhöhten Gesamtbilirubinwerten nach unterstützender Standardtherapie einschließlich Wachstumsfaktoren, antiinfektiven Therapien und Transfusionen können Dosisreduktionen und vorübergehende Behandlungsunterbrechungen

erforderlich sein. Die empfohlene Anfangsdosis für GvHD-Patienten, die zweimal täglich gegeben wird, sollte um etwa 50% verringert werden. Bei Patienten, die Jakavi in der reduzierten Dosierung nicht vertragen, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Tabelle 4 enthält detaillierte Dosierungsempfehlungen.

Tabelle 4 Dosierungsempfehlungen während der Behandlung mit Ruxolitinib für GvHD-Patienten mit Thrombozytopenie, Neutropenie oder erhöhten Gesamtbilirubinwerten

Laborparameter	Dosierungsempfehlung
Thrombozytenzahl < 20 x 10 ⁹ /l	Jakavi um eine Dosisstufe reduzieren. Bei Anstieg der Thrombozytenzahl auf ≥ 20 x 10 ⁹ /l innerhalb von sieben Tagen kann die Dosis auf die Anfangsdosis heraufgesetzt werden, anderenfalls reduzierte Dosis beibehalten.
Thrombozytenzahl < 15 x 10 ⁹ /l	Jakavi pausieren bis Thrombozytenzahl ≥ 20 x 10 ⁹ /l, anschließend Behandlung mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis wieder aufnehmen.
Absolute Neutrophilenzahl (ANZ) ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l bis < 0,75 x 10 ⁹ /l	Jakavi um eine Dosisstufe reduzieren. Bei ANZ > 1,0 x 10 ⁹ /l Behandlung mit Anfangsdosis wieder aufnehmen.
Absolute Neutrophilenzahl < 0,5 x 10 ⁹ /l	Jakavi pausieren bis ANZ > 0,5 x 10 ⁹ /l, anschließend Behandlung mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis wieder aufnehmen. Bei ANZ > 1,0 x 10 ⁹ /l kann die Gabe der Anfangsdosis wieder aufgenommen werden.
Erhöhtes Gesamtbilirubin, nicht verursacht durch GvHD (keine GvHD der Leber)	> 3,0 bis 5,0 x ULN (<i>upper limit of normal</i> , Oberer Normwert für das Labor): Jakavi mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis fortsetzen bis ≤ 3,0 x ULN. > 5,0 bis 10,0 x ULN: Jakavi bis zu 14 Tage lang pausieren bis Gesamtbilirubin ≤ 3,0 x ULN. Bei Gesamtbilirubin ≤ 3,0 x ULN kann die Gabe mit der aktuellen Dosierung wieder aufgenommen werden. Falls der Wert nach 14 Tagen nicht ≤ 3,0 x ULN beträgt, Behandlung mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis wieder aufnehmen. > 10,0 x ULN: Jakavi pausieren bis Gesamtbilirubin ≤ 3,0 x ULN, anschließend Behandlung mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis wieder aufnehmen.
Erhöhtes Gesamtbilirubin, verursacht durch GvHD (GvHD der Leber)	> 3,0 x ULN: Jakavi mit einer um eine Stufe niedrigeren Dosis fortsetzen bis Gesamtbilirubin ≤ 3,0 x ULN.

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren oder dualen CYP2C9/3A4-Inhibitoren

Wenn Ruxolitinib zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder dualen Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen (z. B. Fluconazol) verabreicht wird, sollte die Einzeldosis von Ruxolitinib, die zweimal täglich verabreicht wird, um etwa 50% verringert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib mit Fluconazol-Dosen von mehr als 200 mg täglich sollte vermieden werden.

Besondere Patientenpopulationen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung ist keine spezifische Dosisanpassung notwendig.

Die empfohlene Anfangsdosis für GvHD-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min), die zweimal täglich gegeben wird, sollte um etwa 50% verringert werden. Patienten sollten während der Behandlung mit Ruxolitinib in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen keine Daten für GvHD-Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium (ESRD) vor.

Leberfunktionsstörung

Die Ruxolitinib-Dosis kann angepasst werden, um das Risiko einer Zytopenie zu verringern.

Bei Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung ohne Bezug zur GvHD sollte die Anfangsdosis von Ruxolitinib um 50% verringert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit GvHD-bedingter Leberfunktionsstörung und einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf > 3 x ULN sollte das Blutbild häufiger hinsichtlich einer Toxizität überwacht werden und es wird eine Dosisreduktion um eine Dosisstufe empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten werden keine zusätzlichen Dosisanpassungen empfohlen.

Beenden der Behandlung

Bei Patienten mit Ansprechen und nach Absetzen von Kortikosteroiden kann ein Ausschleichen von Jakavi in Erwägung gezogen werden. Es wird eine Dosisreduktion von Jakavi um 50% alle zwei Monate empfohlen. Bei erneuten Anzeichen oder Symptomen der GvHD während oder nach dem Ausschleichen von Jakavi sollte eine erneute Aufdosierung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Art der Anwendung

Jakavi wird oral mit oder ohne Nahrung eingenommen.

Es wird empfohlen, dass eine medizinische Fachperson der Betreuungsperson vor Verabreichung der ersten Dosis erklärt, wie die verschriebene tägliche Dosis der Lösung zum Einnehmen zu verabreichen ist.

Es wird empfohlen, die Dosis von Jakavi jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt mithilfe der mitgelieferten wiederverwendbaren Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen einzunehmen.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, soll der Patient nicht die doppelte Dosis einnehmen, sondern die nächste regulär verschriebene Dosis einnehmen.

Der Patient kann nach der Einnahme der Lösung zum Einnehmen Wasser trinken, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel vollständig geschluckt wurde. Wenn der Patient nicht schlucken kann und eine nasogastrale oder gastrale Ernährungssonde gelegt ist, kann die Jakavi Lösung zum Einnehmen über eine nasogastrale oder gastrale Ernährungssonde der Größe von 4 Charrière (oder größer) mit einer Länge von maximal 125 cm verabreicht werden. Die Sonde muss unmittelbar nach Verabreichung der Lösung zum Einnehmen mit Wasser gespült werden.

Hinweise zur Zubereitung finden Sie in der Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Die Behandlung mit Jakavi kann hämatologische Nebenwirkungen, einschließlich Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie, verursachen. Vor Einleitung der Therapie mit Jakavi muss eine Bestimmung des großen Blutbildes, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, durchgeführt werden.

Eine Thrombozytopenie ist im Allgemeinen reversibel und wird generell durch eine Reduzierung der Dosis oder ein vorübergehendes Absetzen von Jakavi gehandhabt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Allerdings können Thrombozytentransfusionen, falls klinisch angezeigt, erforderlich sein.

Patienten, die eine Anämie entwickeln, benötigen gegebenenfalls Bluttransfusionen. Bei Patienten, die eine Anämie entwickeln, kann auch die Erwägung einer Dosisanpassung oder Behandlungsunterbrechung erforderlich sein.

Patienten mit einem Hämoglobin-Wert unter 10,0 g/dl zu Beginn der Behandlung haben im Vergleich zu Patienten mit einem höheren Hämoglobin-Ausgangswert ein höheres Risiko, einen Hämoglobin-Wert unter 8,0 g/dl während der Behandlung zu entwickeln (79,3% gegenüber 30,1%). Für Patienten mit einem Hämoglobin-Ausgangswert unter 10,0 g/dl wird eine häufigere Überwachung der hämatologischen Parameter und der klinischen Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen, die mit Jakavi im Zusammenhang stehen, empfohlen.

Eine Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl < 0,5 x 10⁹/l) war im Allgemeinen reversibel und wurde durch ein vorübergehendes Absetzen von Jakavi gehandhabt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Das große Blutbild sollte, wie klinisch angezeigt, überwacht und die Dosis nach Bedarf entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Infektionen

Schwerwiegende bakterielle, mykobakterielle, fungale, virale und andere opportunistische Infektionen sind bei Patienten, die mit Jakavi behandelt wurden, aufgetreten. Patienten sollten bezüglich des Risikos der Entwicklung schwerwiegender Infektionen untersucht werden. Ärzte sollten Patienten, die Jakavi erhalten, sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Infektionen beobachten und unverzüglich entsprechende Behandlungsmaßnahmen einleiten. Die Behandlung mit Jakavi sollte erst nach dem Abklingen aktiver schwerwiegender Infektionen begonnen werden.

Bei Patienten, die Jakavi erhielten, wurde über Tuberkulose berichtet. Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten entsprechend der lokalen Empfehlungen auf eine aktive oder inaktive („latente“) Tuberkulose untersucht werden. Dies kann gegebenenfalls die Anamnese, mögliche frühere Kontakte mit einer Tuberkulose und/oder geeignete Untersuchungen wie Röntgenaufnahmen der Lunge, Tuberkulin-Test und/oder einen Interferon-Gamma-Release-Assay beinhalten. Verordnende Ärzte werden auf das Risiko falsch negativer Ergebnisse von Tuberkulin-Hauttests, vor allem bei schwerkranken Patienten oder bei Patienten mit beeinträchtigtem Immunsystem, hingewiesen.

Anstiege der Hepatitis-B-Viruslast (HBV-DNA-Titer), mit und ohne assoziierte Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase, wurden bei Patienten mit chronischen HBV-Infektionen, die mit Jakavi behandelt wurden, berichtet. Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Jakavi ein HBV-Screening durchzuführen. Patienten mit chronischer HBV-Infektion sollten den klinischen Leitlinien entsprechend behandelt und überwacht werden.

Herpes zoster

Ärzte sollten Patienten über frühe Anzeichen und Symptome einer Herpes-zoster-Infektion aufklären und ihnen anraten, sich umgehend behandeln zu lassen.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) wurde bei der Behandlung mit Jakavi berichtet. Ärzte sollten besonders auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, welche Patienten nicht wahrnehmen könnten (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome oder Anzeichen). Patienten sollten auf jegliche dieser neuen oder sich verschlechternden Symptome oder Anzeichen überwacht werden und falls solche Symptome/Anzeichen auftreten, sollten eine Überweisung an einen Neurologen und geeignete diagnostische Maßnahmen für PML in Erwägung gezogen werden. Sollte der Verdacht einer PML bestehen, muss die weitere Einnahme von Jakavi unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde.

Lipidanomalien/-erhöhungen

Die Behandlung mit Jakavi wurde mit Anstiegen der Lipidparameter, einschließlich Gesamtcholesterin, HDL(*high-density lipoprotein*)-Cholesterin, LDL(*low-density lipoprotein*)-Cholesterin und Triglyceriden, in Verbindung gebracht. Die Überwachung der Serumlipide und die Behandlung von Dyslipidämie gemäß klinischer Leitlinien werden empfohlen.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu Tumornekrosefaktor(TNF)-Inhibitoren eine höhere Rate an MACE, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI) und nicht tödlicher Schlaganfall, beobachtet.

Bei Patienten, die Jakavi erhielten, wurde über MACE berichtet. Vor der Einleitung oder Fortsetzung einer Therapie mit Jakavi sollten Nutzen und Risiken für den Patienten individuell abgewogen werden, insbesondere bei Patienten ab 65 Jahren, Rauchern oder ehemaligen Langzeitrauchern und Patienten mit einer atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren.

Thrombose

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine dosisabhängig höhere Rate venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE), einschließlich tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE), beobachtet.

Bei Patienten, die Jakavi erhielten, wurde über tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) berichtet. Bei Patienten mit MF und PV, die in klinischen Studien mit Jakavi behandelt wurden, waren die Raten für thromboembolische Ereignisse bei den mit Jakavi und in der Kontrollgruppe behandelten Patienten ähnlich.

Vor der Einleitung oder Fortsetzung einer Therapie mit Jakavi sollten Nutzen und Risiken für den Patienten individuell abgewogen werden, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (siehe auch Abschnitt 4.4 "Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)").

Patienten mit Symptomen einer Thrombose sollten umgehend untersucht und entsprechend behandelt werden.

Sekundäre primäre Malignome

In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Rate an Malignomen, insbesondere Lungenkrebs, Lymphomen und nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC), beobachtet.

Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, einschließlich Jakavi, erhielten, wurde über Lymphome und andere Malignome berichtet.

Nicht-melanozytäre Hautkrebskrankungen (NMSC), einschließlich Basalzell-, Plattenepithel- und Merkelzellkarzinom, wurden bei mit Ruxolitinib behandelten Patienten berichtet. Eine regelmäßige Hautuntersuchung wird für Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko empfohlen.

Besondere Patientenpopulationen

Nierenfunktionsstörung

Bei GvHD-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Jakavi um etwa 50% verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei GvHD-Patienten mit Leberfunktionsstörung ohne Bezug zur GvHD sollte die Anfangsdosis von Jakavi um etwa 50% verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten, bei denen eine Leberfunktionsstörung festgestellt wird, während sie Ruxolitinib erhalten, sollte wenigstens alle ein bis zwei Wochen innerhalb der ersten 6 Behandlungswochen nach Beginn der Therapie mit Ruxolitinib und nach Stabilisierung der Leberfunktion und der Blutwerte, wie klinisch angezeigt, ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, gemacht werden.

Wechselwirkungen

Wenn Jakavi zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder dualen Inhibitoren von CYP3A4- und CYP2C9-Enzymen (z. B. Fluconazol) verabreicht wird, sollte die Einzeldosis von Jakavi, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Während der Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder dualen Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen wird eine häufigere Überwachung (z. B. zweimal wöchentlich) der hämatologischen Parameter sowie der klinischen Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen, die mit Ruxolitinib im Zusammenhang stehen, empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von zytoreduktiven Therapien mit Jakavi war mit kontrollierbaren Zytopenien verbunden (für Dosisanpassungen bei Zytopenien siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält 150 mg Propylenglycol pro ml Lösung zum Einnehmen.

Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase - wie Ethanol - kann Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen.

Parahydroxybenzoësäure

Dieses Arzneimittel enthält Methyl(4-hydroxybenzoat) und Propyl(4-hydroxybenzoat), die allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Ruxolitinib wird durch Metabolisierung über CYP3A4 und CYP2C9 eliminiert. Folglich können Arzneimittel, die diese Enzyme hemmen, zu einem Anstieg der Exposition mit Ruxolitinib führen.

Wechselwirkungen, die zu einer Dosisreduktion von Ruxolitinib führen

CYP3A4-Inhibitoren

Starke CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B., aber nicht begrenzt auf, Boceprevir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Ritonavir, Mibepradil, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol)

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib (10 mg als Einzeldosis) mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol zur Erhöhung der C_{max} und der AUC von Ruxolitinib um 33% bzw. 91% im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von Ruxolitinib. Die Halbwertszeit wurde durch die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol von 3,7 auf 6,0 Stunden verlängert.

Wenn Ruxolitinib zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren gegeben wird, sollte die Einzeldosis von Ruxolitinib, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden.

Patienten sollten engmaschig (z. B. zweimal wöchentlich) auf Zytopenien überwacht und die Dosis entsprechend der Sicherheit und Wirksamkeit angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Duale CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitoren

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib (10 mg als Einzeldosis) mit dem dualen CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitor Fluconazol zur Erhöhung der C_{max} und der AUC von Ruxolitinib um 47% bzw. 232% im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von Ruxolitinib.

Bei der Anwendung von Arzneimitteln, die duale Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen sind (z. B. Fluconazol), sollte eine 50%ige Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib mit Fluconazol-Dosen von mehr als 200 mg täglich ist zu vermeiden.

Enzym-Induktoren

CYP3A4-Induktoren (wie z. B., aber nicht beschränkt auf, Avasimib, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampin (Rifampicin), Johanniskraut (*Hypericum perforatum*))

Die Patienten sollten engmaschig überwacht und die Dosis entsprechend der Sicherheit und Wirksamkeit angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei gesunden Probanden, die Ruxolitinib (50 mg als Einzeldosis) nach einer Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg täglich über 10 Tage) erhalten haben, war die AUC von Ruxolitinib um 70% niedriger als nach der alleinigen Gabe von Ruxolitinib. Das Vorhandensein von aktiven Ruxolitinib-Metaboliten blieb unverändert. Insgesamt war die pharmakodynamische Aktivität von Ruxolitinib ähnlich. Dies deutet darauf hin, dass aus der CYP3A4-Induktion ein minimaler Effekt auf die Pharmakodynamik resultiert. Dennoch kann das in Verbindung mit der hohen Ruxolitinib-Dosis stehen, resultierend in pharmakodynamischen Effekten nahe E_{max} . Es ist möglich, dass der individuelle Patient eine Erhöhung der Ruxolitinib-Dosis benötigt, wenn die Behandlung mit einem starken Enzym-Induktor begonnen wird.

Weitere zu beachtende Wechselwirkungen mit Einfluss auf Ruxolitinib

Schwache bis mäßig wirksame CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B., aber nicht beschränkt auf, Ciprofloxacin, Erythromycin, Amprenavir, Atazanavir, Diltiazem, Cimetidin)

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib (10 mg als Einzeldosis) mit Erythromycin (500 mg zweimal täglich) über vier Tage zu einer Erhöhung der C_{max} und der AUC von Ruxolitinib um 8% bzw. um 27% im Vergleich mit der alleinigen Gabe von Ruxolitinib.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ruxolitinib mit schwachen oder mäßig wirksamen CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Erythromycin) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit einem mäßig wirksamen CYP3A4-Inhibitor beginnen, sollten dennoch bei Therapiebeginn engmaschig auf Zytopenien überwacht werden.

Effekte von Ruxolitinib auf andere Arzneimittel

Substanzen, die über P-Glykoprotein oder andere Transporter transportiert werden

Ruxolitinib kann das P-Glykoprotein und das *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) im Darm hemmen. Daraus resultiert möglicherweise eine erhöhte systemische Exposition von Substraten dieser Transporter, wie Dabigatranetixilat, Ciclosporin, Rosuvastatin und potenziell Digoxin. Zu therapeutischem Drug-Monitoring (TDM) oder klinischer Überwachung dieser betroffenen Substanzen wird geraten.

Es ist möglich, dass die potenzielle Hemmung von P-gp und BCRP im Darm minimiert werden kann, wenn die Zeit zwischen den Anwendungen so lang wie möglich ist.

Eine Studie bei gesunden Probanden zeigte, dass Ruxolitinib den Metabolismus des oral eingenommenem CYP3A4-Substrats Midazolam nicht hemmt. Deshalb ist keine Zunahme der Exposition von CYP3A4-Substraten zu erwarten, wenn sie mit Ruxolitinib kombiniert werden. Eine weitere Studie bei gesunden Probanden zeigte, dass Ruxolitinib die Pharmakokinetik eines oralen Kontrazeptivums, das Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthält, nicht beeinflusst. Deshalb ist nicht zu erwarten, dass die kontrazeptive Wirkung dieser Kombination bei gleichzeitiger Anwendung von Ruxolitinib beeinträchtigt wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Jakavi bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Ruxolitinib embryotoxisch und fetotoxisch ist. An Ratten und Kaninchen wurde keine Teratogenität festgestellt. Jedoch war die Expositionsspanne im Vergleich zur höchsten klinischen Dosis gering und aus diesem Grund sind die Ergebnisse von eingeschränkter Bedeutung für den Menschen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Jakavi während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Jakavi eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Falls eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Jakavi auftritt, muss eine individuelle Risiko-Nutzen-Bewertung vorgenommen werden und eine sorgfältige Beratung hinsichtlich des potenziellen Risikos für das ungeborene Kind erfolgen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Jakavi darf nicht während der Stillzeit angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3) und deswegen sollte das Stillen mit Behandlungsbeginn beendet werden. Es ist nicht bekannt, ob Ruxolitinib und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Die verfügbaren pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus Tierversuchen haben eine Ausscheidung von Ruxolitinib und seiner Metaboliten in die Muttermilch gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Es liegen keine Informationen hinsichtlich der Wirkung von Ruxolitinib auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien konnten keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Jakavi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden sedierenden Einfluss. Dennoch sollten Patienten, bei denen nach der Einnahme von Jakavi ein Schwindelgefühl auftritt, auf das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen verzichten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Akute GvHD

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in REACH2 (erwachsene und jugendliche Patienten) waren Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte und erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Pool der pädiatrischen Patienten (Jugendliche aus REACH2 und Kinder und Jugendliche aus REACH4) waren Anämie, Neutropenie, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte, Hypercholesterinämie und Thrombozytopenie.

Hämatologische Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die in REACH2 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH2 und REACH4) als Nebenwirkungen identifiziert wurden, umfassten Thrombozytopenie (85,2% bzw. 55,1%), Anämie (75,0% bzw. 70,8%) und Neutropenie (65,1% bzw. 70,0%). Eine Anämie Grad 3 wurde bei 47,7% der Patienten in REACH2 und bei 45,8% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet. Eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 wurde bei 31,3% bzw. 47,7% der Patienten in REACH2 und bei 14,6% bzw. 22,4% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet. Eine Neutropenie Grad 3 und 4 wurde bei 17,9% bzw. 20,6% der Patienten in REACH2 und bei 32,0% bzw. 22,0% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet.

Die am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen in REACH2 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH2 und REACH4) waren Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV; 32,3% bzw. 31,4%), Sepsis (25,4% bzw. 9,8%), Harnwegsinfektionen (17,9% bzw. 9,8%), Hypertonie (13,4% bzw. 17,6%) und Übelkeit (16,4% bzw. 3,9%).

Die am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die als Nebenwirkungen in REACH2 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH2 und REACH4) identifiziert wurden, waren erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (54,9% bzw. 63,3%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (52,3% bzw. 50,0%) und Hypercholesterinämie (49,2% bzw. 61,2%). Die meisten waren Grad 1 oder 2, jedoch wurden erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte des Grades 3 bei 17,6% der Patienten in REACH2 und bei 27,3% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet.

Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse unabhängig von der Kausalität wurde bei 29,4% der Patienten in REACH2 und bei 21,6% der Patienten im pädiatrischen Pool beobachtet.

Chronische GvHD

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in REACH3 (erwachsene und jugendliche Patienten) waren Anämie, Hypercholesterinämie und erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Pool der pädiatrischen Patienten (Jugendliche aus REACH3 und Kinder und Jugendliche aus REACH5) waren Neutropenie, Hypercholesterinämie und erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte.

Hämatologische Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die in REACH3 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH3 und REACH5) als Nebenwirkungen identifiziert wurden, umfassten Anämie (68,6% bzw. 49,1%), Neutropenie (36,2% bzw. 59,3%) und Thrombozytopenie (34,4% bzw. 35,2%). Eine Anämie Grad 3 wurde bei 14,8% der Patienten in REACH3 und bei 17,0% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet. Eine Neutropenie Grad 3 und 4 wurde bei 9,5% bzw. 6,7% der Patienten in REACH3 und bei 17,3% bzw. 11,1% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet. Eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 wurde bei 5,9% bzw. 10,7% der erwachsenen und jugendlichen Patienten in REACH3 und bei 7,7% bzw. 11,1% der Patienten im pädiatrischen Pool berichtet.

Die am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen in REACH3 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH3 und REACH5) waren Hypertonie (15,0% bzw. 14,5%) und Kopfschmerzen (10,2% bzw. 18,2%).

Die am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Abweichungen bei Laboruntersuchungen, die als Nebenwirkungen in REACH3 (erwachsene und jugendliche Patienten) und im Pool der pädiatrischen Patienten (REACH3 und REACH5) identifiziert wurden, waren Hypercholesterinämie (52,3% bzw. 54,9%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (52,2% bzw. 45,5%) und erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (43,1% bzw. 50,9%). Die meisten waren Grad 1 oder 2, jedoch wurden nicht-hämatologische Abweichungen des Grades 3 bei Patienten im pädiatrischen Pool berichtet, und zwar erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (14,9%) und erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (11,5%).

Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse unabhängig von der Kausalität wurde bei 18,1% der Patienten in REACH3 und bei 14,5% der Patienten im pädiatrischen Pool beobachtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Jakavi bei Patienten mit akuter GvHD wurde in der Phase-III-Studie REACH2 und in der Phase-II-Studie REACH4 bewertet. REACH2 umfasste Daten von 201 Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren, die von Beginn an in den Jakavi-Arm randomisiert wurden ($n=152$), und von Patienten, die Jakavi nach dem Cross-over aus dem Arm mit der besten verfügbaren Therapie (*best available therapy*, BAT) erhielten ($n=49$). Die mediane Exposition, auf der die Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen basierten, betrug 8,9 Wochen (Spanne 0,3 bis 66,1 Wochen). Im Pool der pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren (6 Patienten in REACH2 und 45 Patienten in REACH4) lag die mediane Exposition bei 16,7 Wochen (Spanne 1,1 bis 48,9 Wochen).

Die Sicherheit von Jakavi bei Patienten mit chronischer GvHD wurde in der Phase-III-Studie REACH3 und in der Phase-II-Studie REACH5 bewertet. REACH3 umfasste Daten von 226 Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren, die von Beginn an in den Jakavi-Arm randomisiert wurden ($n=165$), und von Patienten, die Jakavi nach dem Cross-over aus dem BAT-Arm erhielten ($n=61$). Die mediane Exposition, auf der die Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen basierten, betrug 41,4 Wochen (Spanne 0,7 bis 127,3 Wochen). Im Pool der pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren (10 Patienten in REACH3 und 45 Patienten in REACH5) lag die mediane Exposition bei 57,1 Wochen (Spanne 2,1 bis 155,4 Wochen).

Im klinischen Studienprogramm wurde der Schweregrad der Nebenwirkungen entsprechend der CTCAE eingestuft, wobei Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittel, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich oder invalidisierend, Grad 5 = Tod bedeutet.

Die Nebenwirkungen in den klinischen Studien zur akuten und chronischen GvHD (Tabelle 5) sind entsprechend der MedDRA-Organsystemklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Organsystemklasse werden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit aufgeführt, wobei die Nebenwirkungen, die am häufigsten vorkommen, zuerst aufgeführt werden. Außerdem wird der entsprechenden Häufigkeitskategorie jeder Nebenwirkung folgende Konvention zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 5 Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien zur GvHD berichtet wurden

	Akute GvHD (REACH2)	Akute GvHD (pädiatrischer Pool)	Chronische GvHD (REACH3)	Chronische GvHD (pädiatrischer Pool))
Nebenwirkung	Häufigkeits- kategorie	Häufigkeits- kategorie	Häufigkeits- kategorie	Häufigkeits- kategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
CMV-Infektionen	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Häufig
CTCAE ³ -Grad ≥ 3	Sehr häufig	Häufig	Häufig	n/a ⁵
Sepsis	Sehr häufig	Häufig	- ⁶	- ⁶
CTCAE-Grad $\geq 3^4$	Sehr häufig	Häufig	- ⁶	- ⁶
Harnwegsinfektionen	Sehr häufig	Häufig	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
BK-Virus-Infektionen	- ⁶	- ⁶	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	- ⁶	- ⁶	Gelegentlich	n/a ⁵
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Thrombozytopenie ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad 4	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Anämie ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Neutropenie ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 4	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig
Panzytopenie ^{1,2}	Sehr häufig	Sehr häufig	- ⁶	- ⁶
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Hypercholesterinämie ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Häufig	n/a ⁵	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad 4	Häufig	n/a ⁵	Gelegentlich	Häufig
Gewichtszunahme	- ⁶	- ⁶	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	- ⁶	- ⁶	n/a ⁵	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	Gelegentlich	n/a ⁵	Häufig	Häufig
Gefäßerkrankungen				
Hypertonie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	Häufig	Sehr häufig	Häufig	Häufig

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Erhöhte Lipasewerte ¹	- ⁶	- ⁶	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	- ⁶	- ⁶	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad 4	- ⁶	- ⁶	Gelegentlich	Häufig
Erhöhte Amylasewerte ¹	- ⁶	- ⁶	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	- ⁶	- ⁶	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad 4	- ⁶	- ⁶	Häufig	n/a ⁵
Übelkeit	Sehr häufig	Häufig	- ⁶	- ⁶
CTCAE-Grad ≥ 3	Gelegentlich	n/a ⁵	- ⁶	- ⁶
Obstipation	- ⁶	- ⁶	Häufig	Häufig
CTCAE-Grad ≥ 3	- ⁶	- ⁶	n/a ⁵	n/a ⁵
Leber- und Gallenerkrankungen				
Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 4	Häufig	n/a ⁵	Gelegentlich	Häufig
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte ¹	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	Häufig	Häufig	Häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 4	n/a ⁵	n/a ⁵	Gelegentlich	n/a ⁵
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Erhöhte Kreatinphosphokinaseserste im Blut ¹	- ⁶	- ⁶	Sehr häufig	Sehr häufig
CTCAE-Grad 3	- ⁶	- ⁶	Häufig	n/a ⁵
CTCAE-Grad 4	- ⁶	- ⁶	Häufig	n/a ⁵
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Erhöhte Kreatininwerte im Blut ¹	- ⁶	- ⁶	Sehr häufig	Häufig
CTCAE-Grad 3	- ⁶	- ⁶	Häufig	n/a ⁵
CTCAE-Grad 4	- ⁶	- ⁶	n/a ⁵	n/a ⁵

¹ Häufigkeit beruht auf neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Abweichungen bei Laboruntersuchungen im Vergleich zum Ausgangswert.

² Panzytopenie ist definiert als ein in derselben Laboruntersuchung gleichzeitiges Auftreten eines Hämoglobinspiegels < 100 g/l, einer Thrombozytenzahl < 100 x 10⁹/l und einer Neutrophilenzahl < 1,5 x 10⁹/l (oder einer erniedrigten Zahl von weißen Blutkörperchen des Grades 2, wenn die Neutrophilenzahl nicht bestimmt wurde)

³ CTCAE Version 4.03

⁴ Sepsis vom Grad ≥ 3 umfasst 20 (10%) Ereignisse vom Grad 5 in REACH2. Im pädiatrischen Pool gab es keine Ereignisse des Grades 5.

⁵ nicht zutreffend (*not applicable*): keine Fälle berichtet

⁶ „-“: keine nachgewiesene Nebenwirkung bei dieser Indikation

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anämie

In den Phase-III-Studien zur akuten (REACH2) und chronischen (REACH3) GvHD wurde eine Anämie (alle Grade) bei 75,0% bzw. 68,6% der Patienten und eine Anämie vom CTCAE-Grad 3 bei 47,7% bzw. 14,8% der Patienten berichtet. Bei pädiatrischen Patienten mit akuter und chronischer GvHD wurde eine Anämie (alle Grade) bei 70,8% bzw. 49,1% der Patienten und eine Anämie vom CTCAE-Grad 3 bei 45,8% bzw. 17,0% der Patienten berichtet.

Thrombozytopenie

In der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurde eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 bei 31,3% bzw. 47,7% der Patienten beobachtet. In der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) war eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 weniger häufig (5,9% bzw. 10,7%) als bei akuter GvHD. Die Häufigkeit von Thrombozytopenien Grad 3 (14,6%) und Grad 4 (22,4%) war bei pädiatrischen Patienten mit akuter GvHD geringer als in REACH2. Bei pädiatrischen Patienten mit chronischer GvHD war die Häufigkeit von Thrombozytopenien Grad 3 und 4 niedriger (7,7% bzw. 11,1%) als bei pädiatrischen Patienten mit akuter GvHD.

Neutropenie

In der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurde eine Neutropenie Grad 3 und 4 bei 17,9% bzw. 20,6% der Patienten beobachtet. In der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) war eine Neutropenie Grad 3 und 4 weniger häufig (9,5% bzw. 6,7%) als bei akuter GvHD. Bei pädiatrischen Patienten betrug die Häufigkeit von Neutropenien Grad 3 und 4 bei akuter GvHD 32,0% bzw. 22,0% und bei chronischer GvHD 17,3% bzw. 11,1%.

Blutungen

In der Vergleichsphase der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurden Blutungen bei 25,0% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 22,0% der Patienten im BAT-Arm berichtet. Die verschiedenen Blutungssereignisse traten in den beiden Behandlungsarmen im Wesentlichen vergleichbar häufig auf: Blutergüsse (5,9% im Ruxolitinib-Arm gegenüber 6,7% im BAT-Arm), gastrointestinale Blutungen (9,2% gegenüber 6,7%) und andere Blutungen (13,2% gegenüber 10,7%). Intrakranielle Blutungen wurden bei 0,7% der Patienten im BAT-Arm und bei keinem Patienten im Ruxolitinib-Arm berichtet. Bei pädiatrischen Patienten lag die Häufigkeit von Blutungen bei 23,5%. Bei $\geq 5\%$ der Patienten wurden eine hämorrhagische Zystitis und Nasenbluten (jeweils 5,9%) berichtet. Bei pädiatrischen Patienten wurden keine intrakraniellen Blutungen berichtet.

In der Vergleichsphase der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) wurden Blutungen bei 11,5% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und 14,6% im BAT-Arm berichtet. Die verschiedenen Blutungssereignisse traten in den beiden Behandlungsarmen im Wesentlichen vergleichbar häufig auf: Blutergüsse (4,2% im Ruxolitinib-Arm gegenüber 2,5% im BAT-Arm), gastrointestinale Blutungen (1,2% gegenüber 3,2%) und andere Blutungen (6,7% gegenüber 10,1%). Bei pädiatrischen Patienten lag die Häufigkeit von Blutungen bei 9,1%. Bei den berichteten Ereignissen handelte es sich um Nasenbluten, Hämatochezie, Hämatom, postprocedurale Blutung und Hautblutung (jeweils 1,8%). Bei Patienten mit chronischer GvHD wurden keine intrakraniellen Blutungen berichtet.

Infektionen

In der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurden während der *Vergleichsphase* Infektionen der Harnwege bei 9,9% (3,3% Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 10,7% (6,0% Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. CMV-Infektionen wurden bei 28,3% (9,3% Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 24,0% (10,0% Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. Sepsis wurde bei 12,5% (11,1% Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 8,7% (6,0% Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. Eine BK-Virus-Infektion wurde nur im Ruxolitinib-Arm bei 3 Patienten berichtet, darunter ein Ereignis vom Grad 3. Während der *verlängerten Nachbeobachtung* von Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden Infektionen der Harnwege bei 17,9% (6,5% Grad ≥ 3) der Patienten und CMV-Infektionen bei 32,3% (11,4% Grad ≥ 3) der Patienten berichtet. Eine CMV-Infektion mit Organbeteiligung wurde bei sehr wenigen Patienten festgestellt; CMV-Kolitis, CMV-Enteritis und CMV-bedingte gastrointestinale Infektionen aller Grade wurden bei vier, zwei bzw. einem Patienten berichtet. Sepsis aller Grade, einschließlich septischer Schock, wurde bei 25,4% (21,9% Grad ≥ 3) der Patienten berichtet. Harnwegsinfektionen und Sepsis wurden bei pädiatrischen Patienten mit akuter GvHD weniger häufig berichtet (jeweils 9,8%) als bei erwachsenen und jugendlichen Patienten. CMV-Infektionen wurden bei 31,4% der pädiatrischen Patienten berichtet (5,9% Grad 3).

In der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) wurden während der *Vergleichsphase* Infektionen der Harnwege bei 8,5% (1,2% Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 6,3% (1,3% Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. BK-Virus-Infektionen wurden bei 5,5% (0,6%

Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 1,3% der Patienten im BAT-Arm berichtet. CMV-Infektionen wurden bei 9,1% (1,8% Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 10,8% (1,9% Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. Sepsis wurde bei 2,4% (2,4% Grad ≥ 3) der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 6,3% (5,7% Grad ≥ 3) der Patienten im BAT-Arm berichtet. Während der *verlängerten Nachbeobachtung* von Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden Infektionen der Harnwege und BK-Virus-Infektionen bei 9,3% (1,3% Grad ≥ 3) bzw. 4,9% (0,4% Grad ≥ 3) der Patienten berichtet. CMV-Infektionen und Sepsis wurden bei 8,8% (1,3% Grad ≥ 3) bzw. 3,5% (3,5% Grad ≥ 3) der Patienten berichtet. Bei pädiatrischen Patienten mit chronischer GvHD wurden Harnwegsinfektionen bei 5,5% (1,8% Grad 3) der Patienten und BK-Virus-Infektionen bei 1,8% (kein Grad ≥ 3) der Patienten berichtet. CMV-Infektionen traten bei 7,3% (kein Grad ≥ 3) der Patienten auf.

Erhöhte Lipasewerte

In der *Vergleichsphase* der Phase-III-Studie zur akuten GvHD (REACH2) wurden neu aufgetretene oder sich verschlechternde auffällige Lipasewerte bei 19,7% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 12,5% der Patienten im BAT-Arm berichtet. Die entsprechenden Anstiege vom Grad 3 (3,1% gegenüber 5,1%) und Grad 4 (0% gegenüber 0,8%) waren ähnlich. Während der *verlängerten Nachbeobachtung* von Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden erhöhte Lipasewerte bei 32,2% der Patienten berichtet. Erhöhte Lipasewerte Grad 3 wurden bei 8,7% der Patienten und Grad 4 bei 2,2% der Patienten berichtet. Erhöhte Lipasewerte wurden bei 20,4% der pädiatrischen Patienten berichtet (Grad 3 und 4: 8,5% bzw. 4,1%).

In der *Vergleichsphase* der Phase-III-Studie zur chronischen GvHD (REACH3) wurden neu aufgetretene oder sich verschlechternde auffällige Lipasewerte bei 32,1% der Patienten im Ruxolitinib-Arm und bei 23,5% der Patienten im BAT-Arm berichtet. Die entsprechenden Anstiege vom Grad 3 (10,6% gegenüber 6,2%) und Grad 4 (0,6% gegenüber 0%) waren ähnlich. Während der *verlängerten Nachbeobachtung* von Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, wurden erhöhte Lipasewerte bei 35,9% der Patienten berichtet. Erhöhte Lipasewerte Grad 3 wurden bei 9,5% der Patienten und Grad 4 bei 0,4% der Patienten beobachtet. Erhöhte Lipasewerte wurden bei pädiatrischen Patienten mit geringerer Häufigkeit (20,4%, Grad 3 und 4: 3,8% bzw. 1,9%) berichtet.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 106 Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit GvHD wurden für die Sicherheit analysiert: 51 Patienten (45 Patienten in REACH4 und 6 Patienten in REACH2) in den Studien zur akuten GvHD und 55 Patienten (45 Patienten in REACH5 und 10 Patienten in REACH3) in den Studien zur chronischen GvHD. Das bei pädiatrischen Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, beobachtete Sicherheitsprofil war dem bei erwachsenen Patienten beobachteten ähnlich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es ist kein Antidot zur Behandlung einer Überdosierung mit Jakavi bekannt. Einzeldosen von bis zu 200 mg wurden bei vertretbarer akuter Verträglichkeit verabreicht. Bei wiederholter Gabe von höheren als den empfohlenen Dosen kommt es zu verstärkter Myelosuppression einschließlich Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie. Es sollte eine geeignete unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

Es ist nicht zu erwarten, dass eine Hämodialyse die Elimination von Ruxolitinib erhöht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EJ01

Wirkmechanismus

Ruxolitinib ist ein selektiver Inhibitor der Janus-assoziierten Kinasen (JAKs) JAK1 und JAK2 (IC_{50} -Werte von 3,3 nM bzw. 2,8 nM für JAK1- bzw. JAK2-Enzyme). Diese leiten die Signale einer Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiter, die für die Hämatopoiese und die Immunfunktion wichtig sind.

Ruxolitinib hemmt den JAK-STAT-Signalweg und die Zellproliferation von Zytokin-abhängigen Zellmodellen hämatologischer Malignome, aber auch die Proliferation von Ba/F3-Zellen, die durch die Expression des mutierten JAK2V617F-Proteins Zytokin-unabhängig geworden sind, wobei die IC_{50} -Werte im Bereich von 80 bis 320 nM liegen.

JAK-STAT-Signalwege sind an der Regulierung der Entwicklung, Proliferation und Aktivierung mehrerer Immunzelltypen beteiligt, die eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der GvHD haben.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer umfassenden QT-Studie mit gesunden Probanden gab es keinen Hinweis auf eine QT/QTc-verlängernde Wirkung von Ruxolitinib bei Einzeldosen bis zu einer supratherapeutischen Dosierung von 200 mg. Dies deutet darauf hin, dass Ruxolitinib keine Wirkung auf die kardiale Repolarisation hat.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zwei randomisierte, unverblindete, multizentrische Phase-III-Studien untersuchten Jakavi bei Patienten ab 12 Jahren mit akuter GvHD (REACH2) und chronischer GvHD (REACH3) nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (alloSCT) und unzureichendem Ansprechen auf Kortikosteroide und/oder andere systemische Therapien. Die Anfangsdosis von Jakavi betrug 10 mg zweimal täglich.

Akute Graft-versus-Host-Erkrankung

In REACH2 wurden 309 Patienten mit akuter, Kortikosteroid-refraktärer GvHD Grad II bis IV randomisiert im Verhältnis 1:1 Jakavi oder der BAT zugewiesen. Die Patienten wurden nach Schweregrad der akuten GvHD zum Zeitpunkt der Randomisierung stratifiziert. Die Kortikosteroid-Refraktarität war definiert als Progression nach mindestens 3 Tagen, fehlendes Ansprechen nach 7 Tagen oder misslungenes Ausschleichen der Kortikosteroide.

Die BAT wurde vom Prüfarzt individuell festgelegt und umfasste Antithymozytenglobulin (ATG), extrakorporale Photopherese (EKP), mesenchymale Stromazellen (MSZ), niedrig dosiertes Methotrexat (MTX), Mycophenolat-Mofetil (MMF), mTOR-Inhibitoren (Everolimus oder Sirolimus), Etanercept oder Infliximab.

Zusätzlich zu Jakavi oder der BAT konnten die Patienten eine unterstützende Standardversorgung nach allogener Stammzelltransplantation einschließlich antiinfektiver Arzneimittel und unterstützende Transfusionen erhalten. Gemäß den Leitlinien der Einrichtung wurde Ruxolitinib zusätzlich zur fortgesetzten Anwendung von Kortikosteroiden und/oder Calcineurin-Inhibitoren (CNI) wie Ciclosporin oder Tacrolimus und/oder topischen oder inhalativen Kortikosteroid-Therapien eingesetzt.

Patienten, die zuvor eine andere systemische Therapie als Kortikosteroide und CNI zur Behandlung der akuten GvHD erhalten hatten, waren für den Einschluss in die Studie geeignet. Zusätzlich zu

Kortikosteroiden und CNI konnte die vorherige systemische Therapie gegen akute GvHD nur dann fortgeführt werden, wenn sie zur Prophylaxe (d. h. Behandlungsbeginn vor Diagnose der akuten GvHD) einer akuten GvHD gemäß gängiger medizinischer Praxis eingesetzt wurde.

Patienten unter BAT konnten nach Tag 28 zu Ruxolitinib wechseln, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllten:

- Ansprechen gemäß Definition des primären Endpunkts (vollständiges Ansprechen [*complete response*, CR] oder teilweises Ansprechen [*partial response*, PR]) an Tag 28 nicht erreicht; ODER
- Verlust des Ansprechens nach Tag 28 und Progressionskriterien erfüllt, gemischtes Ansprechen oder kein Ansprechen, das eine neue zusätzliche systemische immunsupprimierende Behandlung der akuten GvHD erforderlich macht, UND
- keine Anzeichen/Symptome einer chronischen GvHD.

Das Ausschleichen von Jakavi war bei Patienten mit Ansprechen auf die Behandlung nach der Visite an Tag 56 erlaubt.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 54 Jahre (Spanne 12 bis 73 Jahre). Die Studie umfasste 2,9% jugendliche, 59,2% männliche und 68,9% weiße Patienten. Die meisten der aufgenommenen Patienten hatten eine maligne Grunderkrankung.

Der Schweregrad der akuten GvHD war Grad II bei 34% der Patienten im Jakavi-Arm und 34% der Patienten im BAT-Arm sowie Grad III bei 46% bzw. 47% der Patienten und Grad IV bei 20% bzw. 19% der Patienten.

Gründe für das unzureichende Ansprechen der Patienten auf Kortikosteroide in den Jakavi- und BAT-Armen waren i) mangelndes Ansprechen nach 7-tägiger Behandlung mit Kortikosteroiden (46,8% bzw. 40,6%), ii) misslungenes Ausschleichen der Kortikosteroide (30,5% bzw. 31,6%) oder iii) Krankheitsprogression nach 3 Tagen Behandlung (22,7% bzw. 27,7%).

Unter allen Patienten waren die am häufigsten von der akuten GvHD betroffenen Organe die Haut (54,0%) und der untere Gastrointestinaltrakt (68,3%). Im Jakavi-Arm hatten mehr Patienten eine akute GvHD mit Haut- (60,4%) und Leberbeteiligung (23,4%) als im BAT-Arm (Haut: 47,7% und Leber: 16,1%).

Die am häufigsten angewendeten vorherigen systemischen Therapien gegen die akute GvHD waren Kortikosteroide + CNI (49,4% im Jakavi-Arm und 49,0% im BAT-Arm).

Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) an Tag 28, definiert als Anteil der Patienten im jeweiligen Arm mit vollständigem Ansprechen (CR) oder teilweisem Ansprechen (PR) ohne Bedarf zusätzlicher systemischer Therapien aufgrund einer früheren Progression, gemischem Ansprechen oder keinem Ansprechen laut Prüfarztbeurteilung gemäß den Kriterien von Harris et al. (2016).

Wichtigster sekundärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die an Tag 28 eine CR oder PR erreichten und die CR oder PR bis Tag 56 aufrechterhielten.

REACH2 erreichte ihr Hauptziel. Die ORR an Tag 28 der Behandlung war im Jakavi-Arm (62,3%) größer als im BAT-Arm (39,4%). Zwischen den Behandlungsarmen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied (stratifizierter Cochrane-Mantel-Haenszel-Test $p < 0,0001$, zweiseitig, OR: 2,64; 95%-KI: 1,65; 4,22).

Im Jakavi-Arm war außerdem der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (34,4%) größer als im BAT-Arm (19,4%).

Die ORR an Tag 28 betrug im Jakavi-Arm 76% bei GvHD Grad II, 56% bei GvHD Grad III und 53% bei GvHD Grad IV und im BAT-Arm 51% bei GvHD Grad II, 38% bei GvHD Grad III und 23% bei GvHD Grad IV.

Unter den Non-Respondern an Tag 28 hatten 2,6% der Patienten im Jakavi-Arm und 8,4% der Patienten im BAT-Arm eine Krankheitsprogression.

Die Gesamtergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6 Gesamtansprechraten an Tag 28 in REACH2

	Jakavi N=154		BAT N=155	
	n (%)	95%-KI	n (%)	95%-KI
Gesamtansprechen	96 (62,3)	54,2; 70,0	61 (39,4)	31,6; 47,5
OR (95%-KI)		2,64 (1,65; 4,22)		
p-Wert (zweiseitig)			p < 0,0001	
Vollständiges Ansprechen	53 (34,4)		30 (19,4)	
Teilweises Ansprechen	43 (27,9)		31 (20,0)	

Auf der Grundlage der primären Datenanalyse erreichte die Studie ihren wichtigsten sekundären Endpunkt. Die dauerhafte ORR an Tag 56 betrug 39,6% (95%-KI: 31,8; 47,8) im Jakavi-Arm und 21,9% (95%-KI: 15,7; 29,3) im BAT-Arm. Zwischen den beiden Behandlungsarmen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 2,38; 95%-KI: 1,43; 3,94; p=0,0007). Der Anteil der Patienten mit CR betrug 26,6% im Jakavi-Arm und 16,1% im BAT-Arm. Insgesamt wechselten 49 (31,6%) der Patienten, die zunächst in den BAT-Arm randomisiert wurden, in den Jakavi-Arm.

Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung

In REACH3 wurden 329 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Kortikosteroid-refraktärer chronischer GvHD randomisiert im Verhältnis 1:1 Jakavi oder der BAT zugewiesen. Die Patienten wurden nach Schweregrad der chronischen GvHD zum Zeitpunkt der Randomisierung stratifiziert. Die Kortikosteroid-Refraktärität war definiert als fehlendes Ansprechen oder Krankheitsprogression nach 7 Tagen, über 4 Wochen persistierende Krankheit oder zweimal misslungenes Ausschleichen der Kortikosteroide.

Die BAT wurde vom Prüfarzt individuell festgelegt und umfasste extrakorporale Photopherese (EKP), niedrig dosiertes Methotrexat (MTX), Mycophenolat-Mofetil (MMF), mTOR-Inhibitoren (Everolimus oder Sirolimus), Infliximab, Rituximab, Pentostatin, Imatinib oder Ibrutinib.

Zusätzlich zu Jakavi oder der BAT konnten die Patienten eine unterstützende Standardversorgung nach allogener Stammzelltransplantation einschließlich antiinfektiver Arzneimittel und unterstützende Transfusionen erhalten. Die fortgesetzte Anwendung von Kortikosteroiden und CNI wie Ciclosporin oder Tacrolimus und topische oder inhalative Kortikosteroid-Therapien waren je nach Leitlinien der Einrichtung zugelassen.

Patienten, die zuvor eine andere systemische Therapie als Kortikosteroide und/oder CNI zur Behandlung der chronischen GvHD erhalten hatten, waren für den Einschluss in die Studie geeignet. Zusätzlich zu Kortikosteroiden und CNI konnte die vorherige systemische Therapie gegen chronische GvHD nur dann fortgesetzt werden, wenn sie zur Prophylaxe (d. h. Behandlungsbeginn vor Diagnose der chronischen GvHD) einer chronischen GvHD gemäß gängiger medizinischer Praxis eingesetzt wurde.

Patienten unter der BAT konnten ab Tag 169 aufgrund von Krankheitsprogression, gemischtem Ansprechen oder unverändertem Ansprechen aufgrund einer Toxizität der BAT oder einem Schub der chronischen GvHD zu Ruxolitinib wechseln.

Die Wirksamkeit bei Patienten beim Übergang von aktiver akuter GvHD zu chronischer GvHD ohne Ausschleichen von Kortikosteroiden und anderen systemischen Therapien ist nicht bekannt. Die Wirksamkeit bei akuter oder chronischer GvHD nach Infusion von Spenderlymphozyten und bei Patienten mit Unverträglichkeit der Steroidbehandlung ist nicht bekannt.

Das Ausschleichen von Jakavi war nach der Visite an Tag 169 erlaubt.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 49 Jahre (Spanne 12 bis 76 Jahre). Die Studie umfasste 3,6% jugendliche, 61,1% männliche und 75,4% weiße Patienten. Die meisten der aufgenommenen Patienten hatten eine maligne Grunderkrankung.

Der Schweregrad bei Diagnose der Kortikosteroid-refraktären chronischen GvHD war zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen, wobei 41% der Patienten im Jakavi-Arm und 45% der Patienten im BAT-Arm eine mittelschwere und 59% der Patienten im Jakavi-Arm und 55% der Patienten im BAT-Arm eine schwere Erkrankung hatten.

Das unzureichende Ansprechen der Patienten auf Kortikosteroide im Jakavi- bzw. BAT-Arm war charakterisiert durch i) mangelndes Ansprechen oder Krankheitsprogression nach mindestens 7-tägiger Behandlung mit Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 mg Prednison-Äquivalente pro kg und Tag (37,6% bzw. 44,5%), ii) persistierende Krankheit nach 4 Wochen unter 0,5 mg/kg/Tag (35,2% bzw. 25,6%) oder iii) Kortikosteroid-Abhängigkeit (27,3% bzw. 29,9%).

Unter allen Patienten wiesen 73% und 45% der Patienten im Jakavi-Arm eine Haut- bzw. Lungenbeteiligung auf, verglichen mit 69% bzw. 41% der Patienten im BAT-Arm.

Die am häufigsten angewendeten vorherigen systemischen Therapien gegen die chronische GvHD waren Kortikosteroide allein (43% im Jakavi-Arm und 49% im BAT-Arm) sowie Kortikosteroide + CNI (41% der Patienten im Jakavi-Arm und 42% im BAT-Arm).

Primärer Endpunkt war die ORR an Tag 169, definiert als Anteil der Patienten im jeweiligen Arm mit CR oder PR ohne Bedarf zusätzlicher systemischer Therapien aufgrund einer früheren Progression, gemischtetem Ansprechen oder keinem Ansprechen laut Prüfarztbeurteilung gemäß den Kriterien der National Institutes of Health (NIH).

Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war das Überleben ohne Therapieversagen (*failure free survival, FFS*), ein zusammengesetzter Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt, der das zuerst auftretende der folgenden Ereignisse beinhaltet: i) Rezidiv oder erneutes Auftreten der Grunderkrankung oder Tod aufgrund der Grunderkrankung, ii) nicht-rezidivbedingte Mortalität oder iii) Aufnahme einer zusätzlichen oder Einleitung einer anderen systemischen Therapie der chronischen GvHD.

REACH3 erreichte ihr Hauptziel. Zum Zeitpunkt der Primäranalyse (Datenschnitt am 08. Mai 2020) war die ORR in Woche 24 im Jakavi-Arm (49,7%) größer als im BAT-Arm (25,6%). Zwischen den Behandlungsarmen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied (stratifizierter Cochrane-Mantel-Haenszel-Test $p < 0,0001$, zweiseitig, OR: 2,99; 95%-KI: 1,86; 4,80). Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Unter den Non-Respondern an Tag 169 hatten 2,4% der Patienten im Jakavi-Arm und 12,8% der Patienten im BAT-Arm eine Krankheitsprogression.

Tabelle 7 Gesamtansprechrat an Tag 169 in REACH3

	Jakavi N=165		BAT N=164	
	n (%)	95%-KI	n (%)	95%-KI
Gesamtansprechen	82 (49,7)	41,8; 57,6	42 (25,6)	19,1; 33,0
OR (95%-KI)		2,99 (1,86; 4,80)		
p-Wert (zweiseitig)		p < 0,0001		
Vollständiges Ansprechen	11 (6,7)		5 (3,0)	
Teilweises Ansprechen	71 (43,0)		37 (22,6)	

Der wichtigste sekundäre Endpunkt, FFS, zeigte für Jakavi eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 63% gegenüber BAT (HR: 0,370; 95%-KI: 0,268; 0,510, p < 0,0001). Nach 6 Monaten war die Mehrzahl der FFS-Ereignisse die „Aufnahme einer zusätzlichen oder Einleitung einer anderen systemischen Therapie der chronischen GvHD“ (die Wahrscheinlichkeit für dieses Ereignis betrug 13,4 % im Jakavi-Arm und 48,5% im BAT-Arm). Die Ergebnisse für „Rezidiv der Grunderkrankung“ und „nicht-rezidivbedingte Mortalität (*non-relapse mortality*, NRM)“ betragen 2,46% bzw. 2,57% im Jakavi-Arm und 9,19% bzw. 4,46% im BAT-Arm. Für die NRM allein wurde kein Unterschied in der kumulativen Inzidenz zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen GvHD-Patienten im Alter von über 2 Jahren werden die Sicherheit und Wirksamkeit von Jakavi durch Evidenz aus den randomisierten Phase-III-Studien REACH2 und REACH3 sowie der offenen, einarmigen Phase-II-Studien REACH4 und REACH5 unterstützt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen). Das einarmige Design lässt keine Rückschlüsse auf den Beitrag von Ruxolitinib zur Gesamtwirksamkeit zu.

Akute Graft-versus-Host-Erkrankung

In REACH4 wurden 45 pädiatrische Patienten mit akuter GvHD Grad II bis IV mit Jakavi und Kortikosteroiden +/- CNI behandelt, um die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Jakavi zu untersuchen. Die Patienten wurden je nach Alter in 4 Gruppen eingeteilt (Gruppe 1 [\geq 12 Jahre bis < 18 Jahre, N=18], Gruppe 2 [\geq 6 Jahre bis < 12 Jahre, N=12], Gruppe 3 [\geq 2 Jahre bis < 6 Jahre, N=15] und Gruppe 4 [\geq 28 Tage bis < 2 Jahre, N=0]). Die getesteten Dosen waren 10 mg zweimal täglich für Gruppe 1, 5 mg zweimal täglich für Gruppe 2 und 4 mg/m² zweimal täglich für Gruppe 3. Die Patienten wurden 24 Wochen lang oder bis zum Therapieabbruch behandelt. Jakavi wurde entweder als 5-mg-Tablette oder als Kapsel/Lösung zum Einnehmen für pädiatrische Patienten < 12 Jahre verabreicht.

Die Patienten wurden entweder mit steroid-refraktärem oder therapienaivem Krankheitsstatus in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder gemäß der institutionellen Kriterien als steroid-refraktär eingestuft oder sie wurden durch ärztliche Entscheidung als steroid-refraktär eingestuft, wenn keine institutionellen Kriterien vorlagen. Sie durften neben Kortikosterothen nicht mehr als eine zusätzliche vorherige systemische Behandlung gegen akute GvHD erhalten haben. Die Patienten galten als therapienaiv, wenn sie keine vorherige systemische Behandlung gegen akute GvHD erhalten hatten (mit Ausnahme einer maximal 72 Stunden dauernden vorherigen systemischen Kortikosteroidtherapie mit Methylprednisolon oder einem Äquivalent nach dem Auftreten der akuten GvHD). Zusätzlich zu Jakavi wurden die Patienten mit systemischen Kortikosterothen und/oder CNI (Cyclosporin oder Tacrolimus) behandelt und es waren auch topische Kortikosteroidtherapien gemäß den institutionellen Leitlinien zulässig. In REACH4 erhielten 40 Patienten (88,9%) CNI als Begleitherapie. Die Patienten konnten auch eine standardmäßige Supportivtherapie im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation erhalten, einschließlich Antiinfektiva und der Gabe von Transfusionen. Jakavi sollte bei fehlendem Ansprechen auf die Behandlung der akuten GvHD am Tag 28 abgesetzt werden.

Das Ausschleichen von Jakavi war ab der Visite an Tag 56 erlaubt.

62,2% (n=28) der Patienten waren männlich und 37,8% (n=17) weiblich. Insgesamt 27 Patienten (60,0%) hatten eine maligne Grunderkrankung, am häufigsten eine Leukämie (26 Patienten, 57,8%). Von den 45 pädiatrischen Patienten, die an der REACH4 teilnahmen, hatten 13 (28,9%) eine therapienaive akute GvHD und 32 (71,1%) eine steroid-refraktäre akute GvHD. Bei Studienbeginn hatten 64,4% der Patienten eine akute GvHD vom Grad II, 26,7% eine vom Grad III und 8,9% eine vom Grad IV.

Die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) am Tag 28 (primärer Wirksamkeitsendpunkt) betrug in REACH4 für alle Patienten 84,4% (90%-KI: 72,8; 92,5), wobei 48,9% der Patienten eine CR und 35,6% der Patienten eine PR aufwiesen. Bezogen auf den Krankheitsstatus vor der Behandlung lag die ORR am Tag 28 für die steroid-refraktären Patienten bei 90,6%.

Die Rate der dauerhaften ORR am Tag 56 (wichtigster sekundärer Endpunkt), gemessen am Anteil der Patienten, die am Tag 28 eine CR oder PR erreichten und diese am Tag 56 beibehielten, betrug 66,7% bei allen REACH4-Patienten und 68,8 % bei steroid-refraktären Patienten.

Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung

In REACH5 wurden 45 pädiatrische Patienten mit mittelschwerer oder schwerer chronischer GvHD mit Jakavi und Kortikosteroiden +/- CNI behandelt, um die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Jakavi zu untersuchen. Die Patienten wurden je nach Alter in 4 Gruppen eingeteilt (Gruppe 1 [\geq 12 Jahre bis < 18 Jahre, N=22], Gruppe 2 [\geq 6 Jahre bis < 12 Jahre, N=16], Gruppe 3 [\geq 2 Jahre bis < 6 Jahre, N=7] und Gruppe 4 [\geq 28 Tage bis < 2 Jahre, N=0]). Die getesteten Dosen waren 10 mg zweimal täglich für Gruppe 1, 5 mg zweimal täglich für Gruppe 2 und 4 mg/m² zweimal täglich für Gruppe 3. Die Patienten wurden 39 Zyklen/156 Wochen lang oder bis zum Therapieabbruch behandelt. Jakavi wurde entweder als 5-mg-Tablette oder als Lösung zum Einnehmen für pädiatrische Patienten < 12 Jahre verabreicht.

Die Patienten wurden entweder mit steroid-refraktärem oder therapienaivem Krankheitsstatus in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder gemäß der institutionellen Kriterien als steroid-refraktär eingestuft oder sie wurden durch ärztliche Entscheidung als steroid-refraktär eingestuft, wenn keine institutionellen Kriterien vorlagen. Sie durften neben Kortikosterothen weitere vorherige systemische Behandlungen gegen chronische GvHD erhalten haben. Die Patienten galten als therapienaiv, wenn sie keine vorherige systemische Behandlung gegen chronische GvHD erhalten hatten (mit Ausnahme einer maximal 72 Stunden dauernden vorherigen systemischen Kortikosteroidtherapie mit Methylprednisolon oder einem Äquivalent nach dem Auftreten der chronischen GvHD). Zusätzlich zu Jakavi durften die Patienten weiterhin mit systemischen Kortikosterothen und/oder CNI (Cyclosporin oder Tacrolimus) behandelt werden und es waren auch topische Kortikosteroidtherapien gemäß den institutionellen Leitlinien zulässig. In REACH5 erhielten 23 Patienten (51,1%) CNI als Begleitherapie. Die Patienten konnten auch eine standardmäßige Supportivtherapie im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation erhalten, einschließlich Antiinfektiva und der Gabe von Transfusionen. Jakavi sollte bei fehlendem Ansprechen auf die Behandlung der chronischen GvHD am Tag 169 abgesetzt werden.

Das Ausschleichen von Jakavi war ab der Visite an Tag 169 erlaubt.

64,4% (n=29) der Patienten waren männlich und 35,6% (n=16) weiblich. Bei 30 Patienten (66,7%) lag vor der Transplantation eine maligne Erkrankung vor, am häufigsten eine Leukämie (27 Patienten, 60%).

Von den 45 pädiatrischen Patienten, die an der REACH5 teilnahmen, hatten 17 (37,8%) Patienten eine therapienaive chronische GvHD und 28 (62,2%) Patienten eine steroid-refraktäre chronische GvHD. Die Erkrankung war bei 62,2% der Patienten schwer und bei 37,8% der Patienten mittelschwer. Bei 31 (68,9%) Patienten war die Haut, bei 18 (40%) Patienten der Mund und bei 14 (31,1%) Patienten die Lunge mitbetroffen.

Die ORR an Tag 169 (primärer Wirksamkeitsendpunkt) lag für alle pädiatrischen REACH5-Patienten bei 40% (90%-KI: 27,7; 53,3) und für steroid-refraktäre Patienten bei 39,3%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ruxolitinib ist gemäß dem Biopharmazeutischen Klassifizierungssystem (BCS) ein Klasse-I-Molekül mit einem hohen Permeationsvermögen, hoher Löslichkeit und raschen Auflösungsmerkmalen. In klinischen Studien wird Ruxolitinib nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) etwa 1 Stunde nach Einnahme erreicht wird. Auf Grundlage einer Massen-Gleichgewichtsstudie beim Menschen wird die orale Resorption von Ruxolitinib als Ruxolitinib oder als Metaboliten, die sich durch einen First-Pass-Effekt bilden, mit 95% oder größer angegeben. Die mittlere C_{max} von Ruxolitinib und die Gesamtexposition (AUC) erhöhten sich bei Einzeldosen von 5 bis 200 mg proportional. Nach Gabe mit einer fettrichen Mahlzeit kam es zu keinen klinisch relevanten Änderungen in der Pharmakokinetik von Ruxolitinib. Bei Gabe mit einer fettrichen Mahlzeit wurde die mittlere C_{max} mäßig reduziert (24%), während die mittlere AUC nahezu unverändert blieb (Anstieg um 4%).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt etwa 67,5 Liter bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit akuter GvHD und 60,9 Liter bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit chronischer GvHD. Bei pädiatrischen Patienten mit akuter oder chronischer GvHD und einer Körperoberfläche (KOF) unter 1 m^2 beträgt das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State etwa 30 Liter. Bei klinisch relevanten Ruxolitinib-Konzentrationen beträgt die Bindung an Plasmaproteine, vor allem Albumin, *in vitro* ungefähr 97%. Eine Ganzkörper-Radiographie-Studie an Ratten zeigte, dass Ruxolitinib die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet.

Biotransformation

Ruxolitinib wird hauptsächlich über CYP3A4 (> 50%), mit zusätzlicher Beteiligung von CYP2C9, metabolisiert. Die Ausgangssubstanz ist die vorherrschende Form im menschlichen Plasma, die etwa 60% des Wirkstoffs im Blutkreislauf darstellt. Zwei aktive Hauptmetaboliten sind im Plasma vorhanden, die 25% bzw. 11% der AUC der Ausgangssubstanz entsprechen. Diese Metaboliten besitzen die Hälfte bis ein Fünftel der auf JAK bezogenen pharmakologischen Aktivität der Ausgangssubstanz. Die Gesamtheit aller aktiven Metaboliten trägt mit 18% zum pharmakodynamischen Gesamteffekt von Ruxolitinib bei. *In-vitro*-Studien zufolge führt Ruxolitinib in klinisch relevanten Konzentrationen zu keiner Hemmung von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4 und ist kein potenter Induktor von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. *In-vitro*-Daten weisen darauf hin, dass Ruxolitinib möglicherweise P-gp und BCRP hemmt.

Elimination

Ruxolitinib wird hauptsächlich durch Metabolisierung eliminiert. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Ruxolitinib beträgt ungefähr 3 Stunden. Nach einer oralen Einzeldosis von [^{14}C]-markiertem Ruxolitinib bei gesunden erwachsenen Probanden erfolgte die Elimination hauptsächlich durch Metabolisierung, wobei 74% der Radioaktivität im Urin und 22% über die Fäzes ausgeschieden wurden. Weniger als 1% der gesamten ausgeschiedenen Radioaktivität war auf den unveränderten Wirkstoff zurückzuführen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Dosisproportionalität wurde in Studien mit Einzel- und Mehrfachdosen nachgewiesen.

Besondere Patientenpopulationen

Einfluss von Alter, Geschlecht und Ethnie

Basierend auf Studien bei gesunden Probanden wurde hinsichtlich des Geschlechts und der Ethnie kein relevanter Unterschied in der Pharmakokinetik von Ruxolitinib beobachtet.

Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Untersuchung der GvHD-Patienten gab es keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen oraler Clearance und Geschlecht, Alter oder ethnischer Herkunft der Patienten.

Kinder und Jugendliche

Wie bei erwachsenen Patienten mit GvHD wurde Ruxolitinib bei pädiatrischen Patienten mit GvHD nach oraler Einnahme rasch resorbiert. Eine Dosierung von zweimal täglich 5 mg bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren führte zu einer vergleichbaren Exposition wie eine Dosierung von zweimal täglich 10 mg bei Jugendlichen und Erwachsenen mit akuter und chronischer GvHD, was den Exposure-Matching-Ansatz bestätigt, der im Rahmen der Extrapolation angewendet wurde. Bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit akuter und chronischer GvHD wurde mittels des Exposure-Matching-Ansatzes eine Dosis von 8 mg/m^2 zweimal täglich vorgeschlagen.

Ruxolitinib wurde bei Kindern unter 2 Jahren mit akuter oder chronischer GvHD nicht untersucht. Daher wurden Modelle, die altersbedingte Aspekte bei jüngeren Patienten berücksichtigen, zur Vorhersage der Exposition bei diesen Patienten auf der Grundlage der Daten von erwachsenen Patienten verwendet.

Eine gepoolte populationspharmakokinetische Analyse bei pädiatrischen Patienten mit akuter oder chronischer GvHD ergab, dass die Clearance von Ruxolitinib mit abnehmender KOF abnimmt. Die Clearance betrug 10,4 l/h bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit akuter GvHD und 7,8 l/h bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit chronischer GvHD, bei einer interindividuellen Variabilität von 49%. Bei pädiatrischen Patienten mit akuter oder chronischer GvHD und einer KOF unter 1 m^2 lag die Clearance zwischen 6,5 und 7 l/h. Nach Korrektur des KOF-Effekts hatten andere demografische Faktoren wie Alter, Körpergewicht und Body-Mass-Index keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Exposition von Ruxolitinib.

Nierenfunktionsstörung

Die Nierenfunktion wurde über die MDRD-Formel (*Modification of Diet in Renal Disease*) und das Kreatinin im Urin bestimmt. Nach einer Einzeldosis von 25 mg Ruxolitinib war bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen unterschiedlicher Schweregrade und bei solchen mit normaler Nierenfunktion die Ruxolitinib-Exposition vergleichbar. Allerdings tendierten die AUC-Werte der Ruxolitinib-Metaboliten im Plasma dazu, bei zunehmendem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung anzusteigen, und sie waren bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen am deutlichsten erhöht. Es ist nicht bekannt, ob die erhöhte Metaboliten-Exposition ein Sicherheitsbedenken darstellt. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Nach einer Einzeldosis von 25 mg Ruxolitinib bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen unterschiedlicher Schweregrade war die mittlere AUC für Ruxolitinib bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion um 87%, 28% bzw. 65% erhöht. Es war kein klarer Zusammenhang zwischen der AUC und dem Schweregrad der Leberfunktionsstörung (gemäß Child-Pugh-Kriterien) erkennbar. Die terminale Eliminationshalbwertszeit war bei Patienten mit Leberfunktionsstörung im Vergleich zur Kontrollgruppe mit gesunden Probanden verlängert (4,1 bis 5,0 Stunden gegenüber 2,8 Stunden). Bei MF- und PV-Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine Dosisreduzierung von ungefähr 50% empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei GvHD-Patienten mit Leberfunktionsstörung ohne Bezug zur GvHD sollte die Anfangsdosis von Ruxolitinib um 50% verringert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ruxolitinib wurde in Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität und in einer Studie zum kanzerogenen Potenzial untersucht. In Studien mit wiederholter Gabe waren Knochenmark, peripheres Blut und lymphatisches Gewebe Zielorgane der pharmakologischen Wirkung von Ruxolitinib. Bei Hunden wurden Infektionen beobachtet, die im Allgemeinen mit einer Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Im Rahmen einer Telemetrie-Studie an Hunden wurde eine unerwünschte Senkung des Blutdrucks zusammen mit einem Anstieg der Herzfrequenz beobachtet, und in einer respiratorischen Studie an Ratten wurde eine unerwünschte Senkung im Minutenvolumen beobachtet. In den Hunde- und Rattenstudien waren die Dosisgrenzen (basierend auf ungebundenem C_{max}), bei denen es zu keinen schädlichen Wirkungen kam, 15,7-fach bzw. 10,4-fach höher als die für den Menschen maximal empfohlene Dosis von 25 mg zweimal täglich. Bei einer Bewertung der neuropharmakologischen Wirkungen von Ruxolitinib wurden keine Effekte beobachtet.

In Studien bei juvenilen Ratten hatte die Verabreichung von Ruxolitinib Auswirkungen auf das Wachstum und die Knochenmaße. Ein vermindertes Knochenwachstum wurde bei Dosen ≥ 5 mg/kg/Tag beobachtet, wenn die Behandlung an Tag 7 nach der Geburt begann (vergleichbar mit einem Neugeborenen), und bei ≥ 15 mg/kg/Tag, wenn die Behandlung an den Tagen 14 oder 21 nach der Geburt begann (vergleichbar mit einem Kind von 1 bis 3 Jahren). Frakturen und ein vorzeitiges Absterben von Ratten wurden bei Dosen ≥ 30 mg/kg/Tag beobachtet, wenn die Behandlung an Tag 7 nach der Geburt begonnen wurde. Basierend auf der freien AUC betrug die Exposition beim NOAEL (*no observed adverse effect level*) bei juvenilen Ratten, die bereits an Tag 7 nach der Geburt behandelt wurden, das 0,3-Fache der humantherapeutischen Exposition bei 25 mg zweimal täglich, während reduziertes Knochenwachstum und Frakturen bei Expositionen auftraten, die dem 1,5- bzw. 13-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei 25 mg zweimal täglich entsprachen. Die Auswirkungen waren im Allgemeinen schwerwiegender, wenn die Verabreichung früher nach der Geburt begonnen wurde. Abgesehen von der Knochenentwicklung waren die Auswirkungen von Ruxolitinib bei juvenilen Ratten ähnlich wie bei adulten Ratten. Juvenile Ratten reagieren empfindlicher als adulte Ratten auf die Toxizität von Ruxolitinib.

In Studien am Tier verringerte Ruxolitinib das fetale Gewicht und ließ den post-implantären Verlust ansteigen. An Ratten und Kaninchen konnte kein teratogener Effekt nachgewiesen werden. Jedoch war die Expositionsspanne im Vergleich zur höchsten klinischen Dosis gering und aus diesem Grund sind die Ergebnisse von eingeschränkter Bedeutung für den Menschen. Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht beobachtet. In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie wurde eine leicht verlängerte Trächtigkeitsdauer, eine reduzierte Zahl an Implantationsorten in der Gebärmutter und eine verringerte Zahl an geborenen Welpen beobachtet. Bei den Welpen wurde ein verringertes durchschnittliches initiales Körpergewicht und eine kurze Phase einer verringerten mittleren Körpergewichtszunahme beobachtet. Bei säugenden Ratten wurden Ruxolitinib und/oder seine Metaboliten mit einer 13-fach höheren Konzentration als in der mütterlichen Plasmakonzentration in die Milch abgegeben. Ruxolitinib war weder mutagen noch klastogen. Ruxolitinib zeigte im transgenen Tg-rasH2-Mausmodell keine kanzerogene Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol (E 1520)
Wasserfreie Zitronensäure
Methyl(4-hydroxybenzoat) (E 218)
Propyl(4-hydroxybenzoat) (E 216)
Sucralose (E 955)
Erdbeeraroma
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem Öffnen innerhalb von 60 Tagen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jakavi Lösung zum Einnehmen ist in 70-ml-Braunglasflaschen mit kindergesichertem Schraubverschluss aus weißem Polypropylen erhältlich. Die Packungen enthalten eine Flasche mit 60 ml Lösung zum Einnehmen, zwei 1-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen aus Polypropylen sowie einen Flaschenadapter zum Eindrücken aus Polypropylen niedriger Dichte. Die Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen besitzen Kolben mit O-Ringen und sind mit 0,1-ml-Teilstichen bedruckt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/773/017

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. August 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Tablette

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

Lösung zum Einnehmen

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanien

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON DER EINZELPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jakavi 5 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten

14 Tabletten
56 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLSDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/773/004	14 Tabletten
EU/1/12/773/005	56 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jakavi 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jakavi 5 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten

Bündelpackung: 168 (3 Packungen mit je 56) Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLSDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/773/006 168 Tabletten (3x56)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jakavi 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**TEILPACKUNG DER BÜNDELPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jakavi 5 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten

56 Tabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLSDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/773/006 168 Tabletten (3x56)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jakavi 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jakavi 5 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLSDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag



ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON DER EINZELPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jakavi 10 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten

14 Tabletten
56 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLSDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/773/014	14 Tabletten
EU/1/12/773/015	56 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jakavi 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jakavi 10 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten

Bündelpackung: 168 (3 Packungen mit je 56) Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLSDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/773/016 168 Tabletten (3x56)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jakavi 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**TEILPACKUNG DER BÜNDELPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jakavi 10 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten

56 Tabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLSDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/773/016 168 Tabletten (3x56)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jakavi 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jakavi 10 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLSDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag



ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON DER EINZELPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jakavi 15 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 15 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten

14 Tabletten
56 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLSDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/773/007	14 Tabletten
EU/1/12/773/008	56 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jakavi 15 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jakavi 15 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 15 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten

Bündelpackung: 168 (3 Packungen mit je 56) Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLSDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/773/009 168 Tabletten (3x56)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jakavi 15 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**TEILPACKUNG DER BÜNDELPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jakavi 15 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 15 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten

56 Tabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLSDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/773/009 168 Tabletten (3x56)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jakavi 15 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jakavi 15 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLSDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag



ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON DER EINZELPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jakavi 20 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 20 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten

14 Tabletten
56 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLSDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/773/010	14 Tabletten
EU/1/12/773/011	56 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jakavi 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jakavi 20 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 20 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten

Bündelpackung: 168 (3 Packungen mit je 56) Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLSDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/773/012 168 Tabletten (3x56)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jakavi 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**TEILPACKUNG DER BÜNDELPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jakavi 20 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 20 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten

56 Tabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLSDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/773/012 168 Tabletten (3x56)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jakavi 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jakavi 20 mg Tabletten
Ruxolitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLSDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag



ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jakavi 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Lösung enthält 5 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Propylenglycol, E 216 und E 218.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen

1 Flasche mit 60 ml + 2 Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen + 1 Flaschenadapter zum Eindrücken

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLSDATUM**

verwendbar bis
Nach dem Öffnen innerhalb von 60 Tagen verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/773/017

1 Flasche + 2 Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen + 1 Flaschenadapter zum Eindrücken

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Jakavi 5 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jakavi 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Ruxolitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Lösung enthält 5 mg Ruxolitinib (als Phosphat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Propylenglycol, E 216 und E 218.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen

60 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLSDATUM**

verwendbar bis
Geöffnet:
Nach dem Öffnen innerhalb von 60 Tagen verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/773/017

1 Flasche + 2 Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen + 1 Flaschenadapter zum Eindrücken

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Jakavi 5 mg Tabletten
Jakavi 10 mg Tabletten
Jakavi 15 mg Tabletten
Jakavi 20 mg Tabletten
Ruxolitinib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Die Informationen in dieser Packungsbeilage sind für Sie oder Ihr Kind bestimmt – in der Packungsbeilage steht jedoch nur „Sie“.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Jakavi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Jakavi beachten?
3. Wie ist Jakavi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Jakavi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Jakavi und wofür wird es angewendet?

Jakavi enthält den Wirkstoff Ruxolitinib.

Jakavi wird zur Behandlung erwachsener Patienten angewendet, die eine vergrößerte Milz haben oder an Symptomen im Zusammenhang mit Myelofibrose, einer seltenen Form von Blutkrebs, leiden.

Jakavi wird auch zur Behandlung erwachsener Patienten mit Polycythaemia vera angewendet, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind.

Jakavi wird auch angewendet zur Behandlung von:

- Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 28 Tagen und Erwachsenen mit akuter Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD).
- Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Monaten und Erwachsenen mit chronischer GvHD.

Es gibt zwei Formen der GvHD: eine als akute GvHD bezeichnete frühe Form, die normalerweise kurz nach der Transplantation auftritt und Haut, Leber und Magen-Darm-Trakt betreffen kann, und eine als chronische GvHD bezeichnete Form, die später, in der Regel Wochen bis Monate nach der Transplantation auftritt. Die chronische GvHD kann nahezu jedes Organ betreffen.

Wie Jakavi wirkt

Eine Vergrößerung der Milz ist eines der Hauptmerkmale der Myelofibrose. Myelofibrose ist eine Erkrankung des Knochenmarks, bei der das Mark durch Narbengewebe ersetzt wird. Das krankhafte Mark kann nicht mehr ausreichend normale Blutzellen bilden. Dies führt zu einer merklichen Vergrößerung der Milz. Durch die Hemmung der Wirkung bestimmter Enzyme (sogenannte Janus-assozierte Kinasen) kann Jakavi die Größe der Milz bei Patienten verkleinern, die an Myelofibrose erkrankt sind, und Symptome wie Fieber, Nachschweiß, Knochenschmerzen und Gewichtsverlust bei Patienten mit Myelofibrose lindern. Jakavi kann helfen, das Risiko schwerwiegender Blut- oder Gefäßerkrankungen zu reduzieren.

Die Polycythaemia vera ist eine Erkrankung des Knochenmarks, bei der das Knochenmark zu viele rote Blutkörperchen bildet. Aufgrund der erhöhten Anzahl roter Blutkörperchen wird das Blut dickflüssiger. Durch die Hemmung bestimmter Enzyme (sogenannte Janus-assozierte Kinasen, JAK1 und JAK2) kann Jakavi bei Patienten, die an Polycythaemia vera erkrankt sind, Symptome lindern, die Größe der Milz verkleinern und die Menge der gebildeten roten Blutkörperchen vermindern und somit möglicherweise das Risiko für schwerwiegende Komplikationen des Blutes oder der Gefäße reduzieren.

Die Graft-versus-Host-Erkrankung ist eine Komplikation, die nach Transplantationen auftritt, wenn bestimmte Zellen (T-Zellen) im Transplantat des Spenders (z. B. Knochenmark) die Zellen bzw. Organe des Empfängers nicht erkennen und angreifen. Durch die Hemmung bestimmter Enzyme (sogenannte Janus-assozierte Kinasen, JAK1 und JAK2) lindert Jakavi die Anzeichen und Symptome akuter und chronischer Formen der Graft-versus-Host-Erkrankung, was zu einer Verbesserung der Erkrankung und dem Überleben der transplantierten Zellen führt.

Wenn Sie Fragen zur Wirkungsweise von Jakavi haben oder wissen wollen, warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben worden ist, fragen Sie Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Jakavi beachten?

Befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes genau. Diese können von den allgemeinen Informationen, die in dieser Packungsbeilage enthalten sind, abweichen.

Jakavi darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ruxolitinib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe Abschnitt 2 „Schwangerschaft, Stillzeit und Empfängnisverhütung“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Jakavi einnehmen, wenn

- Sie irgendwelche Infektionen haben. Es kann notwendig sein, Ihre Infektion zu behandeln, bevor Sie mit der Einnahme von Jakavi beginnen.
- Sie jemals Tuberkulose hatten oder in engem Kontakt mit jemandem standen, der Tuberkulose hat oder hatte. Ihr Arzt wird möglicherweise Tests durchführen, um herauszufinden, ob Sie Tuberkulose oder irgendwelche andere Infektionen haben.
- Sie jemals eine Hepatitis-B-Infektion hatten.
- Sie Probleme mit Ihren Nieren haben oder wenn Sie Probleme mit Ihrer Leber haben oder früher schon einmal gehabt haben, da Ihr Arzt möglicherweise eine andere Jakavi-Dosis verschreiben muss.
- Sie jemals Krebs, insbesondere Hautkrebs, hatten.
- Sie Herzprobleme haben oder hatten.
- Sie 65 Jahre alt oder älter sind. Patienten im Alter von 65 Jahren und älter können ein erhöhtes Risiko für Herzprobleme, einschließlich Herzinfarkt, und einige Krebsarten haben.
- Sie Raucher sind oder in der Vergangenheit geraucht haben.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker während Ihrer Behandlung mit Jakavi, wenn

- Sie Fieber, Schüttelfrost oder andere Symptome einer Infektion wahrnehmen.
- Sie unter chronischem Husten mit blutigem Auswurf, Fieber, nächtlichem Schwitzen und Gewichtsverlust (dies können Anzeichen einer Tuberkulose sein) leiden.
- Sie eines der folgenden Symptome haben oder eine Ihnen nahestehende Person bemerkt, dass Sie eines dieser Symptome haben: Verwirrtheit oder Schwierigkeiten beim Denken, Verlust des Gleichgewichts oder Schwierigkeiten beim Gehen, Unbeholfenheit, Schwierigkeiten beim Sprechen, verringerte Kraft oder Schwäche auf einer Seite Ihres Körpers, verschwommenes Sehen und/oder Sehverlust. Das können Anzeichen einer schwerwiegenden Entzündung des Gehirns sein und Ihr Arzt kann weitere Untersuchungen und Folgemaßnahmen empfehlen.
- Sie das Auftreten eines schmerhaften Hautausschlags mit Bläschenbildung (dies sind Anzeichen einer Gürtelrose) wahrnehmen.
- Sie irgendwelche Hautveränderungen haben. In diesem Fall ist möglicherweise eine weitere Beobachtung erforderlich, da bestimmte Hautkrebstypen (weißer Hautkrebs) berichtet wurden.
- Sie plötzliche Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden, Schmerzen in der Brust oder im oberen Rücken, Schwellungen am Bein oder Arm, Schmerzen oder Empfindlichkeit im Bein oder Rötungen oder Verfärbungen am Bein oder Arm wahrnehmen, da dies Anzeichen für Blutgerinnung in den Venen sein können.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel ist nicht für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren mit den Krankheiten Myelofibrose oder Polycythaemia vera bestimmt, da die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Zur Behandlung der Graft-versus-Host-Erkrankung kann Jakavi bei Patienten ab einem Alter von 28 Tagen angewendet werden.

Einnahme von Jakavi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Während Sie Jakavi einnehmen, sollten Sie niemals mit der Einnahme eines neuen Arzneimittels beginnen, ohne vorher mit dem Arzt zu sprechen, der Ihnen Jakavi verschrieben hat. Dies gilt für verschreibungspflichtige und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel sowie für pflanzliche oder alternative Arzneimittel.

Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihrem Arzt gegenüber Arzneimittel erwähnen, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten, weil er die Jakavi-Dosis möglicherweise anpassen muss:

- Einige Arzneimittel, mit denen Infektionen behandelt werden:
 - Arzneimittel zur Behandlung von Pilzerkrankungen (wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol und Voriconazol)
 - Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen (wie z. B. Clarithromycin, Telithromycin, Ciprofloxacin oder Erythromycin)
 - Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen, einschließlich HIV-Infektionen/AIDS (wie z. B. Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir)
 - Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C (Boceprevir, Telaprevir).
- Ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (Nefazodon).
- Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck (Hypertonie) und Engegefühl, Druckgefühl oder Schmerzen in der Brust (chronischer Angina pectoris) (Mibepradil oder Diltiazem).
- Ein Arzneimittel zur Behandlung von Sodbrennen (Cimetidin).
- Ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen (Avasimib).
- Arzneimittel zur Behandlung von Krämpfen und Anfällen (Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital und andere Antiepileptika).
- Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose (TB) (Rifabutin oder Rifampicin).
- Ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depression (Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob etwas davon auf Sie zutrifft.

Schwangerschaft, Stillzeit und Empfängnisverhütung

Schwangerschaft

- Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
- Nehmen Sie Jakavi nicht während der Schwangerschaft ein (siehe Abschnitt 2 „Jakavi darf nicht eingenommen werden“).

Stillzeit

- Während der Einnahme von Jakavi darf nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 2 „Jakavi darf nicht eingenommen werden“). Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Empfängnisverhütung

- Die Einnahme von Jakavi wird Frauen, die schwanger werden könnten und keine Verhütungsmittel anwenden, nicht empfohlen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Sie eine geeignete Verhütungsmethode anwenden können, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Jakavi zu vermeiden.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Jakavi schwanger werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie sich nach der Einnahme von Jakavi müde oder schwindelig fühlen, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

Jakavi enthält Lactose und Natrium

Jakavi enthält Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie Jakavi erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Jakavi einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird vor Beginn und während Ihrer Behandlung mit Jakavi Bluttests durchführen, um die beste Dosis zu ermitteln und zu erkennen, wie Sie auf die Behandlung ansprechen und ob Jakavi unerwünschte Wirkungen hat. Ihr Arzt muss gegebenenfalls die Dosis anpassen oder die Behandlung abbrechen. Ihr Arzt wird vor Beginn und während Ihrer Behandlung mit Jakavi sorgfältig überprüfen, ob Anzeichen oder Symptome einer Infektion bei Ihnen vorliegen.

Myelofibrose

- Erwachsene: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 bis 20 mg zweimal täglich. Die maximale Dosis beträgt 25 mg zweimal täglich.

Polycythaemia vera

- Erwachsene: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg zweimal täglich. Die maximale Dosis beträgt 25 mg zweimal täglich.

Akute und chronische Graft-versus-Host-Erkrankung

- Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg zweimal täglich.
- Kinder ab 12 Jahre, Jugendliche und Erwachsene: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg zweimal täglich.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die ganze Tablette zu schlucken, und für Kinder unter 6 Jahren ist eine Lösung zum Einnehmen erhältlich.

Sie sollten Jakavi jeden Tag zur gleichen Zeit einnehmen, entweder mit oder unabhängig von den Mahlzeiten.

Ihr Arzt wird Ihnen stets mitteilen, wie viele Tabletten Jakavi Sie genau einnehmen müssen.

Sie sollten Jakavi so lange einnehmen, wie Ihr Arzt dies mit Ihnen abspricht.

Wenn Sie eine größere Menge von Jakavi eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich mehr Jakavi eingenommen haben, als Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, nehmen Sie sofort Kontakt mit Ihrem Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Einnahme von Jakavi vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, Jakavi einzunehmen, nehmen Sie einfach die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die meisten Nebenwirkungen von Jakavi sind leicht bis mäßig und verschwinden im Allgemeinen während der Behandlung nach ein paar Tagen oder Wochen.

Myelofibrose und Polycythaemia vera

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.

Suchen Sie unverzüglich medizinische Hilfe auf, bevor Sie die nächste geplante Dosis einnehmen, wenn Sie die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- jedes Anzeichen von Blutungen im Magen-Darm-Trakt, wie etwa schwarzer oder blutiger Stuhl oder Erbrechen von Blut
- unerwartete blaue Flecken und/oder Blutungen, ungewöhnliche Müdigkeit, Kurzatmigkeit während körperlicher Anstrengung oder im Ruhezustand, ungewöhnlich blasse Hautfarbe oder häufige Infektionen – mögliche Symptome einer Erkrankung des Blutes
- Auftreten eines schmerhaften Hautausschlags mit Bläschenbildung – mögliche Symptome einer Gürtelrose (*Herpes zoster*)
- Fieber, Schüttelfrost oder andere Symptome einer Infektion
- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (*Anämie*), niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (*Neutropenie*) oder niedrige Anzahl von Blutplättchen (*Thrombozytopenie*)

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- jedes Anzeichen von Blutungen im Gehirn, wie etwa plötzliche Bewußtseinsstörungen, anhaltende Kopfschmerzen, Benommenheit, Kribbeln, Schwäche oder Lähmung

Andere Nebenwirkungen

Andere mögliche Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt. Wenn Sie diese Nebenwirkungen bemerken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- hohe Cholesterinwerte oder hohe Fettspiegel im Blut (*Hypertriglyceridämie*)
- ungewöhnliche Werte bei Leberfunktionstests
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Harnwegsinfektionen
- Gewichtszunahme
- Fieber, Husten, schweres oder schmerhaftes Atmen, Keuchen, Schmerzen im Brustbereich beim Atmen – mögliche Anzeichen einer Pneumonie
- hoher Blutdruck (*Hypertonie*), der auch die Ursache für Schwindel und Kopfschmerzen sein kann
- Verstopfung
- hohe Lipasewerte im Blut

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- verringerte Anzahl aller drei Arten von Blutzellen: rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen und Blutplättchen (*Pancytopenie*)
- häufige Blähungen (*Flatulenz*)

Gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Tuberkulose
- erneutes Auftreten einer Hepatitis-B-Infektion (welche folgende Symptome verursachen kann: Gelbfärbung der Haut und der Augen, dunkelbraun gefärbter Urin, rechtsseitige Bauchschmerzen, Fieber und Übelkeit oder Krankheitsgefühl).

Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.

Suchen Sie unverzüglich medizinische Hilfe auf, bevor Sie die nächste geplante Dosis einnehmen, wenn Sie die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Anzeichen von Infektionen mit Fieber in Verbindung mit:
 - Muskelschmerzen, Hautrötung und/oder Schwierigkeiten beim Atmen (*Cytomegalievirus-Infektion*)
 - Schmerzen beim Wasserlassen (Harnwegsinfektion)
 - schneller Herzschlag, Verwirrtheit und schnelles Atmen (Sepsis, eine Erkrankung, die mit einer Infektion und einer ausgedehnten Entzündung einhergeht)
- häufige Infektionen, Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen oder Mundgeschwüre
- spontane Blutungen oder Blutergüsse – mögliche Symptome einer Thrombozytopenie, die durch eine niedrige Anzahl von Blutplättchen verursacht wird

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen
- hoher Blutdruck (*Hypertonie*)
- abnormale Werte bei Blutuntersuchungen, einschließlich:
 - hohe Lipase- und/oder Amylasewerte
 - hohe Cholesterinwerte
 - abnormale Leberfunktion
 - erhöhte Werte eines Muskelenzyms (erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte im Blut)
 - erhöhte Werte von Kreatinin, einem Enzym, das auf eine Funktionsstörung der Nieren hinweisen kann

- niedrige Anzahl aller drei Arten von Blutzellen: rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen und Blutplättchen (*Panzytopenie*)
- Übelkeit
- Müdigkeit, Erschöpfung, blasse Haut – mögliche Symptome einer Anämie, die durch eine niedrige Anzahl roter Blutkörperchen verursacht wird

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Fieber, Muskelschmerzen, Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen, verschwommenes Sehen, Husten, Erkältung oder Schwierigkeiten beim Atmen – mögliche Symptome einer Infektion mit dem BK-Virus
- Gewichtszunahme
- Verstopfung

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Jakavi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton oder der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Jakavi enthält

- Der Wirkstoff in Jakavi ist Ruxolitinib.
- Jede 5-mg-Tablette Jakavi enthält 5 mg Ruxolitinib.
- Jede 10-mg-Tablette Jakavi enthält 10 mg Ruxolitinib.
- Jede 15-mg-Tablette Jakavi enthält 15 mg Ruxolitinib.
- Jede 20-mg-Tablette Jakavi enthält 20 mg Ruxolitinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium (siehe Abschnitt 2), Povidon, Hyprolose, Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2).

Wie Jakavi aussieht und Inhalt der Packung

Jakavi 5 mg Tabletten sind weiße bis fast weiße runde Tabletten. Auf der einen Seite ist „NVR“ und auf der anderen Seite „L5“ eingeprägt.

Jakavi 10 mg Tabletten sind weiße bis fast weiße runde Tabletten. Auf der einen Seite ist „NVR“ und auf der anderen Seite „L10“ eingeprägt.

Jakavi 15 mg Tabletten sind weiße bis fast weiße ovale Tabletten. Auf der einen Seite ist „NVR“ und auf der anderen Seite „L15“ eingeprägt.

Jakavi 20 mg Tabletten sind weiße bis fast weiße längliche Tabletten. Auf der einen Seite ist „NVR“ und auf der anderen Seite „L20“ eingeprägt.

Jakavi-Tabletten sind erhältlich in Blisterpackungen mit 14 oder 56 Tabletten oder Bündelpackungen, die 168 (3 Packungen zu je 56) Tabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht in allen Ländern alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

Hersteller

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slowenien

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Straße 10

90443 Nürnberg

Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD

Tel.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S

Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal

Tel: +372 66 30 810

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas

Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.

Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.

Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS

Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Jakavi 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen Ruxolitinib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Die Informationen in dieser Packungsbeilage sind für Sie oder Ihr Kind bestimmt – in der Packungsbeilage steht jedoch nur „Sie“.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Jakavi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Jakavi beachten?
3. Wie ist Jakavi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Jakavi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Jakavi und wofür wird es angewendet?

Jakavi enthält den Wirkstoff Ruxolitinib.

Jakavi wird angewendet zur Behandlung von:

- Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 28 Tagen und Erwachsenen mit akuter Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD).
- Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Monaten und Erwachsenen mit chronischer GvHD.

Es gibt zwei Formen der GvHD: eine als akute GvHD bezeichnete frühe Form, die normalerweise kurz nach der Transplantation auftritt und Haut, Leber und Magen-Darm-Trakt betreffen kann, und eine als chronische GvHD bezeichnete Form, die später, in der Regel Wochen bis Monate nach der Transplantation auftritt. Die chronische GvHD kann nahezu jedes Organ betreffen.

Wie Jakavi wirkt

Die Graft-versus-Host-Erkrankung ist eine Komplikation, die nach Transplantationen auftritt, wenn bestimmte Zellen (T-Zellen) im Transplantat des Spenders (z. B. Knochenmark) die Zellen bzw. Organe des Empfängers nicht erkennen und angreifen. Durch die Hemmung bestimmter Enzyme (sogenannte Janus-assoziierte Kinasen, JAK1 und JAK2) lindert Jakavi die Anzeichen und Symptome akuter und chronischer Formen der Graft-versus-Host-Erkrankung, was zu einer Verbesserung der Erkrankung und dem Überleben der transplantierten Zellen führt.

Wenn Sie Fragen zur Wirkungsweise von Jakavi haben oder wissen wollen, warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben worden ist, fragen Sie Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Jakavi beachten?

Befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes genau. Diese können von den allgemeinen Informationen, die in dieser Packungsbeilage enthalten sind, abweichen.

Jakavi darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ruxolitinib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe Abschnitt 2 „Schwangerschaft, Stillzeit und Empfängnisverhütung“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Jakavi einnehmen, wenn

- Sie irgendwelche Infektionen haben. Es kann notwendig sein, Ihre Infektion zu behandeln, bevor Sie mit der Einnahme von Jakavi beginnen.
- Sie jemals Tuberkulose hatten oder in engem Kontakt mit jemandem standen, der Tuberkulose hat oder hatte. Ihr Arzt wird möglicherweise Tests durchführen, um herauszufinden, ob Sie Tuberkulose oder irgendwelche andere Infektionen haben.
- Sie jemals eine Hepatitis-B-Infektion hatten.
- Sie Probleme mit Ihren Nieren haben oder wenn Sie Probleme mit Ihrer Leber haben oder früher schon einmal gehabt haben, da Ihr Arzt möglicherweise eine andere Jakavi-Dosis verschreiben muss.
- Sie jemals Krebs, insbesondere Hautkrebs, hatten.
- Sie Herzprobleme haben oder hatten.
- Sie 65 Jahre alt oder älter sind. Patienten im Alter von 65 Jahren und älter können ein erhöhtes Risiko für Herzprobleme, einschließlich Herzinfarkt, und einige Krebsarten haben.
- Sie Raucher sind oder in der Vergangenheit geraucht haben.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker während Ihrer Behandlung mit Jakavi, wenn

- Sie Fieber, Schüttelfrost oder andere Symptome einer Infektion wahrnehmen.
- Sie unter chronischem Husten mit blutigem Auswurf, Fieber, nächtlichem Schwitzen und Gewichtsverlust (dies können Anzeichen einer Tuberkulose sein) leiden.
- Sie eines der folgenden Symptome haben oder eine Ihnen nahestehende Person bemerkt, dass Sie eines dieser Symptome haben: Verwirrtheit oder Schwierigkeiten beim Denken, Verlust des Gleichgewichts oder Schwierigkeiten beim Gehen, Unbeholfenheit, Schwierigkeiten beim Sprechen, verringerte Kraft oder Schwäche auf einer Seite Ihres Körpers, verschwommenes Sehen und/oder Sehverlust. Das können Anzeichen einer schwerwiegenden Entzündung des Gehirns sein und Ihr Arzt kann weitere Untersuchungen und Folgemaßnahmen empfehlen.
- Sie das Auftreten eines schmerzhaften Hautoausschlags mit Bläschenbildung (dies sind Anzeichen einer Gürtelrose) wahrnehmen.
- Sie irgendwelche Hautveränderungen haben. In diesem Fall ist möglicherweise eine weitere Beobachtung erforderlich, da bestimmte Hautkrebstypen (weißer Hautkrebs) berichtet wurden.
- Sie plötzliche Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden, Schmerzen in der Brust oder im oberen Rücken, Schwellungen am Bein oder Arm, Schmerzen oder Empfindlichkeit im Bein oder Rötungen oder Verfärbungen am Bein oder Arm wahrnehmen, da dies Anzeichen für Blutgerinnung in den Venen sein können.

Einnahme von Jakavi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Während Sie Jakavi einnehmen, sollten Sie niemals mit der Einnahme eines neuen Arzneimittels beginnen, ohne vorher mit dem Arzt zu sprechen, der Ihnen Jakavi verschrieben hat. Dies gilt für verschreibungspflichtige und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel sowie für pflanzliche oder alternative Arzneimittel.

Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihrem Arzt gegenüber Arzneimittel erwähnen, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten, weil er die Jakavi-Dosis möglicherweise anpassen muss:

- Einige Arzneimittel, mit denen Infektionen behandelt werden:
 - Arzneimittel zur Behandlung von Pilzerkrankungen (wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol und Voriconazol)
 - Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen (wie z. B. Clarithromycin, Telithromycin, Ciprofloxacin oder Erythromycin)
 - Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen, einschließlich HIV-Infektionen/AIDS (wie z. B. Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir)
 - Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C (Boceprevir, Telaprevir).
- Ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (Nefazodon).
- Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck (Hypertonie) und Engegefühl, Druckgefühl oder Schmerzen in der Brust (chronischer Angina pectoris) (Mibepradil oder Diltiazem).
- Ein Arzneimittel zur Behandlung von Sodbrennen (Cimetidin).
- Ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen (Avasimib).
- Arzneimittel zur Behandlung von Krämpfen und Anfällen (Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital und andere Antiepileptika).
- Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose (TB) (Rifabutin oder Rifampicin).
- Ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depression (Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob etwas davon auf Sie zutrifft.

Schwangerschaft, Stillzeit und Empfängnisverhütung

Schwangerschaft

- Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
- Nehmen Sie Jakavi nicht während der Schwangerschaft ein (siehe Abschnitt 2 „Jakavi darf nicht eingenommen werden“).

Stillzeit

- Während der Einnahme von Jakavi darf nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 2 „Jakavi darf nicht eingenommen werden“). Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Empfängnisverhütung

- Die Einnahme von Jakavi wird Frauen, die schwanger werden könnten und keine Verhütungsmittel anwenden, nicht empfohlen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Sie eine geeignete Verhütungsmethode anwenden können, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Jakavi zu vermeiden.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Jakavi schwanger werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie sich nach der Einnahme von Jakavi müde oder schwindelig fühlen, dürfen Sie kein Fahrzeug fahren, nicht mit dem Fahrrad oder Roller fahren, keine Maschinen bedienen oder an keinen sonstigen Aktivitäten teilnehmen, die Wachsamkeit erfordern.

Jakavi enthält Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält 150 mg Propylenglycol pro ml Lösung zum Einnehmen.

Wenn Ihr Kind jünger als 5 Jahre ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie ihm dieses Arzneimittel geben, insbesondere, wenn Ihr Kind gleichzeitig andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

Jakavi enthält Methyl(4-hydroxybenzoat) und Propyl(4-hydroxybenzoat)

Können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

3. Wie ist Jakavi einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird vor Beginn und während Ihrer Behandlung mit Jakavi Bluttests durchführen, um die beste Dosis zu ermitteln und zu erkennen, wie Sie auf die Behandlung ansprechen und ob Jakavi unerwünschte Wirkungen hat. Ihr Arzt muss gegebenenfalls die Dosis anpassen oder die Behandlung abbrechen. Ihr Arzt wird vor Beginn und während Ihrer Behandlung mit Jakavi sorgfältig überprüfen, ob Anzeichen oder Symptome einer Infektion bei Ihnen vorliegen.

Sie sollten Jakavi zweimal täglich etwa zur gleichen Zeit einnehmen. Ihr Arzt wird Ihnen die für Sie richtige Dosis nennen. Befolgen Sie immer die Anweisungen Ihres Arztes. Jakavi kann entweder mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Sie können anschließend Wasser trinken, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis geschluckt wird.

Sie sollten Jakavi so lange einnehmen, wie Ihr Arzt dies mit Ihnen abspricht.

Ausführliche Anweisungen zur Verabreichung der Lösung zum Einnehmen von Jakavi finden Sie in der „Gebrauchsanweisung“ am Ende dieser Packungsbeilage.

Jakavi Tabletten sind für Patienten ab 6 Jahren erhältlich, die Tabletten im Ganzen schlucken können.

Wenn Sie eine größere Menge von Jakavi eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich mehr Jakavi eingenommen haben, als Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, nehmen Sie sofort Kontakt mit Ihrem Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Einnahme von Jakavi vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, Jakavi einzunehmen, nehmen Sie einfach die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die meisten Nebenwirkungen von Jakavi sind leicht bis mäßig und verschwinden im Allgemeinen während der Behandlung nach ein paar Tagen oder Wochen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.

Suchen Sie unverzüglich medizinische Hilfe auf, bevor Sie die nächste geplante Dosis einnehmen, wenn Sie die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Anzeichen von Infektionen mit Fieber in Verbindung mit:
 - Muskelschmerzen, Hautrötung und/oder Schwierigkeiten beim Atmen (*Cytomegalievirus-Infektion*)
 - Schmerzen beim Wasserlassen (Harnwegsinfektion)
 - schneller Herzschlag, Verwirrtheit und schnelles Atmen (Sepsis, eine Erkrankung, die mit einer Infektion und einer ausgedehnten Entzündung einhergeht)
- häufige Infektionen, Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen oder Mundgeschwüre
- spontane Blutungen oder Blutergüsse – mögliche Symptome einer Thrombozytopenie, die durch eine niedrige Anzahl von Blutplättchen verursacht wird

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen
- hoher Blutdruck (*Hypertonie*)
- abnormale Werte bei Blutuntersuchungen, einschließlich:
 - hohe Lipase- und/oder Amylasewerte
 - hohe Cholesterinwerte
 - abnormale Leberfunktion
 - erhöhte Werte eines Muskelenzyms (erhöhte Kreatinphosphokinasewerte im Blut)
 - erhöhte Werte von Kreatinin, einem Enzym, das auf eine Funktionsstörung der Nieren hinweisen kann
 - niedrige Anzahl aller drei Arten von Blutzellen: rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen und Blutplättchen (*Panzytopenie*)
- Übelkeit
- Müdigkeit, Erschöpfung, blasse Haut - mögliche Symptome einer Anämie, die durch eine niedrige Anzahl roter Blutkörperchen verursacht wird

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Fieber, Muskelschmerzen, Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen, verschwommenes Sehen, Husten, Erkältung oder Schwierigkeiten beim Atmen – mögliche Symptome einer Infektion mit dem BK-Virus
- Gewichtszunahme
- Verstopfung

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Jakavi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton oder der Flasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 30 °C lagern.

Nach dem Öffnen innerhalb von 60 Tagen verwenden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Jakavi enthält

- Der Wirkstoff in Jakavi ist Ruxolitinib.
- Jeder ml Lösung enthält 5 mg Ruxolitinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Propylenglycol (E 1520) (siehe Abschnitt 2), wasserfreie Zitronensäure, Methyl(4-hydroxybenzoat) (E 218) (siehe Abschnitt 2), Propyl(4-hydroxybenzoat) (E 216) (siehe Abschnitt 2), Sucralose (E 955), Erdbeeraroma, gereinigtes Wasser.

Wie Jakavi aussieht und Inhalt der Packung

Jakavi 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist eine klare, farblose bis hellgelbe Lösung, die einige kleine farblose Teilchen oder eine geringe Menge an Bodensatz enthalten kann.

Jakavi Lösung zum Einnehmen ist in Braunglasflaschen mit kindergesichertem Schraubverschluss aus weißem Polypropylen erhältlich.

Die Packungen enthalten eine Flasche mit 60 ml Lösung zum Einnehmen, zwei 1-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und einen Flaschenadapter zum Eindrücken.

Pharmazeutischer Unternehmer

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

Hersteller

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanien

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Straße 10

90443 Nürnberg

Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

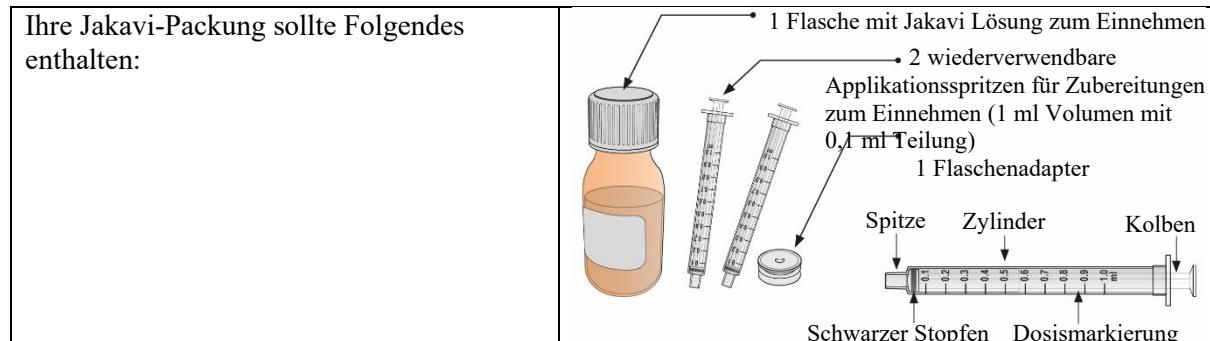
Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsanweisung

Jakavi 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Bitte lesen Sie diese „Gebrauchsanweisung“ sorgfältig durch, bevor Sie mit der Verabreichung von Jakavi beginnen. Das medizinische Fachpersonal sollte Ihnen zeigen, wie Sie die Dosis von Jakavi richtig abmessen und verabreichen. Wenn Sie Fragen zur Verabreichung von Jakavi haben, wenden Sie sich an das medizinische Fachpersonal.

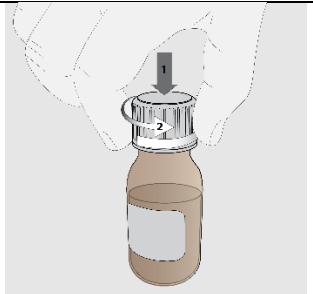
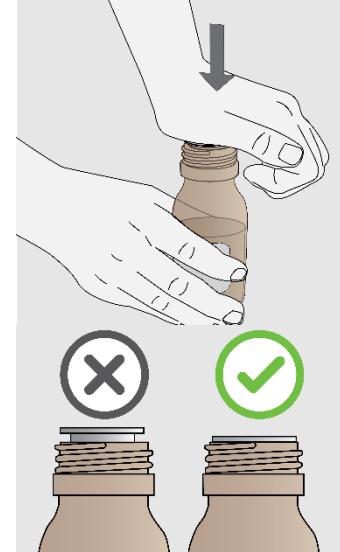
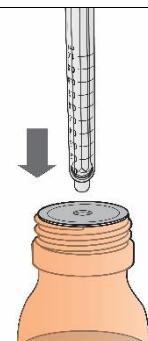
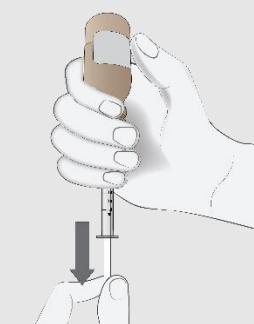


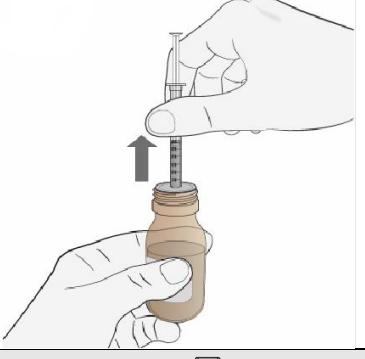
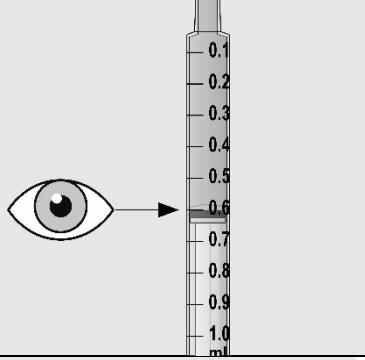
WICHTIGE INFORMATIONEN

- Das medizinische Fachpersonal muss entscheiden, ob der Patient das Arzneimittel sich selbst verabreichen kann oder ob die Hilfe einer Betreuungsperson erforderlich ist.
- Verwenden Sie Jakavi Lösung zum Einnehmen **nicht**, wenn die Verpackung beschädigt ist oder das Verfallsdatum überschritten wurde.
- Verwenden Sie die Spritze **nicht**, wenn sie beschädigt oder die Dosismarkierung verblasst ist.
- Verwenden Sie **immer** eine neue Spritze für jede neue Flasche Jakavi Lösung zum Einnehmen.
- Wenn die Jakavi Lösung zum Einnehmen auf Ihre Haut gelangt, waschen Sie die Stelle sofort gründlich mit Wasser und Seife.
- Wenn die Jakavi Lösung zum Einnehmen in Ihre Augen gelangt, spülen Sie Ihre Augen sofort gründlich mit kaltem Wasser aus.

Verabreichung

1. Waschen und trocknen Sie **immer** Ihre Hände, bevor Sie Jakavi Lösung zum Einnehmen abmessen und verabreichen, um eine mögliche Verunreinigung zu vermeiden.
Wenn die Jakavi Lösung zum Einnehmen auf Ihre Haut gelangt, waschen Sie die Stelle sofort gründlich mit Wasser und Seife.
Wenn die Jakavi Lösung zum Einnehmen in Ihre Augen gelangt, spülen Sie Ihre Augen sofort gründlich mit kaltem Wasser aus.
2. Überprüfen Sie, ob das Originalitätssiegel der Flasche intakt ist, und überprüfen Sie das Verfallsdatum auf dem Flaschenetikett.
Verabreichen Sie Jakavi Lösung zum Einnehmen **nicht**, wenn das Originalitätssiegel beschädigt oder das Verfallsdatum überschritten ist.

<p>3. Schütteln Sie die Flasche vor dem Öffnen.</p> <p>Öffnen Sie den kindergesicherten Verschluss, indem Sie auf den Verschluss nach unten drücken und ihn in Pfeilrichtung (gegen den Uhrzeigersinn) aufdrehen.</p>	
<p>4. Stellen Sie die Flasche auf eine ebene Fläche und halten Sie sie fest. Drücken Sie mit der anderen Hand den Adapter mit dem Daumen oder der Handfläche in die Flasche.</p> <p>Wichtig: Das Einsetzen des Adapters kann einen hohen Kraftaufwand erfordern. Drücken Sie kräftig, bis er vollständig eingesetzt ist. Der Adapter sollte vollständig mit der Flasche bündig sein und es sollten keine Rillen zu sehen sein.</p>	
<p>5. Drücken Sie den Kolben in die Spritze hinein, um sämtliche darin enthaltene Luft zu entfernen.</p>	
<p>6. Führen Sie die Spitze der Spritze in die Öffnung des Flaschenadapters ein.</p> <p>Drücken Sie die Spritze nach unten, um sicherzustellen, dass die Spritze sicher eingesetzt ist.</p>	
<p>7. Drehen Sie die Flasche vorsichtig auf den Kopf und ziehen Sie den Kolben nach unten bis die Spitze des schwarzen Stopfens auf einer Linie mit der verschriebenen Dosis auf dem Spritzenzylinder liegt.</p> <p>Hinweis: Kleine Luftblasen sind in Ordnung.</p>	

<p>8. Halten Sie die Spritze weiterhin fest, drehen Sie die Flasche um und halten Sie sie wieder aufrecht.</p> <p>Ziehen Sie die Spritze aus der Flasche, indem Sie sie vorsichtig gerade nach oben ziehen.</p>	
<p>9. Überprüfen Sie noch einmal, ob die Spitze des schwarzen Stopfens mit der verschriebenen Dosis übereinstimmt.</p> <p>Wenn nicht, wiederholen Sie noch mal die Abmessschritte.</p>	
<p>10. Achten Sie darauf, dass das Kind aufrecht sitzt oder steht.</p> <p>Führen Sie das Ende der Spritze so in den Mund ein, dass die Spitze die Innenseite einer Wange berührt.</p> <p>Drücken Sie den Kolben langsam ganz hinein, um die verschriebene Dosis der Jakavi Lösung zum Einnehmen zu verabreichen.</p> <p>WARNHINWEIS: Eine Verabreichung in den Rachen oder ein zu schnelles Hineindrücken des Kolbens kann zum Ersticken führen.</p>	
<p>11. Überprüfen Sie, dass sich keine Jakavi Lösung zum Einnehmen mehr in der Spritze befindet. Wenn sich noch Jakavi Lösung zum Einnehmen in der Spritze befindet, verabreichen Sie diese.</p> <p>Dem Kind kann nach der Verabreichung ein Schluck Wasser gegeben werden, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis der Jakavi Lösung zum Einnehmen geschluckt wird.</p> <p>Hinweis: Wenn für die verschriebene Dosis die Spritze zweimal verwendet werden muss, wiederholen Sie die Verabreichungsschritte, bis die verschriebene Dosis verabreicht worden ist.</p> <p>12. Den Flaschenadapter nicht entfernen.</p> <p>Setzen Sie den kindergesicherten Verschluss wieder auf die Flasche und drehen Sie ihn im Uhrzeigersinn zu.</p> <p>Achten Sie darauf, dass der Verschluss fest auf der Flasche sitzt.</p>	

Reinigung der Spritze

Hinweis: Um die Applikationsspritze sauber zu halten, bewahren Sie sie getrennt von Ihren anderen Küchenutensilien auf.

1. Füllen Sie ein Glas mit warmem Wasser.

2. Tauchen Sie die Applikationsspritze in das Glas mit warmem Wasser.

Ziehen Sie den Kolben nach oben und drücken Sie ihn dann nach unten, um das Wasser in die Spritze hinein- und herauszuziehen. Wiederholen Sie den Vorgang 4 bis 5 Mal.

3. Ziehen Sie den Kolben aus dem Spritzenzylinder heraus.

Spülen Sie das Glas, den Kolben und den Spritzenzylinder unter warmem Leitungswasser ab.

4. Lassen Sie den Kolben und den Spritzenzylinder vor dem nächsten Gebrauch auf einer trockenen Oberfläche an der Luft trocknen.

Bewahren Sie die Spritze **immer** für Kinder unzugänglich auf.

Verabreichung über eine Ernährungssonde

- Sprechen Sie **immer** mit dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Jakavi Lösung zum Einnehmen über eine Ernährungssonde verabreichen. Das medizinische Fachpersonal sollte Ihnen zeigen, wie Sie Jakavi Lösung zum Einnehmen über eine Ernährungssonde verabreichen können.
- Jakavi Lösung zum Einnehmen kann über eine nasogastrale (NG) oder gastrale (G) Ernährungssonde der **Größe von 4 Charrière** (oder größer) mit einer **Länge von maximal 125 cm** verabreicht werden.
- Möglicherweise benötigen Sie einen ENFIT-Adapter (nicht in der Packung enthalten), um die 1-ml-Spritze mit der Ernährungssonde zu verbinden.
- Spülen Sie die Ernährungssonde gemäß den Anweisungen des Herstellers unmittelbar vor und nach der Verabreichung von Jakavi Lösung zum Einnehmen.